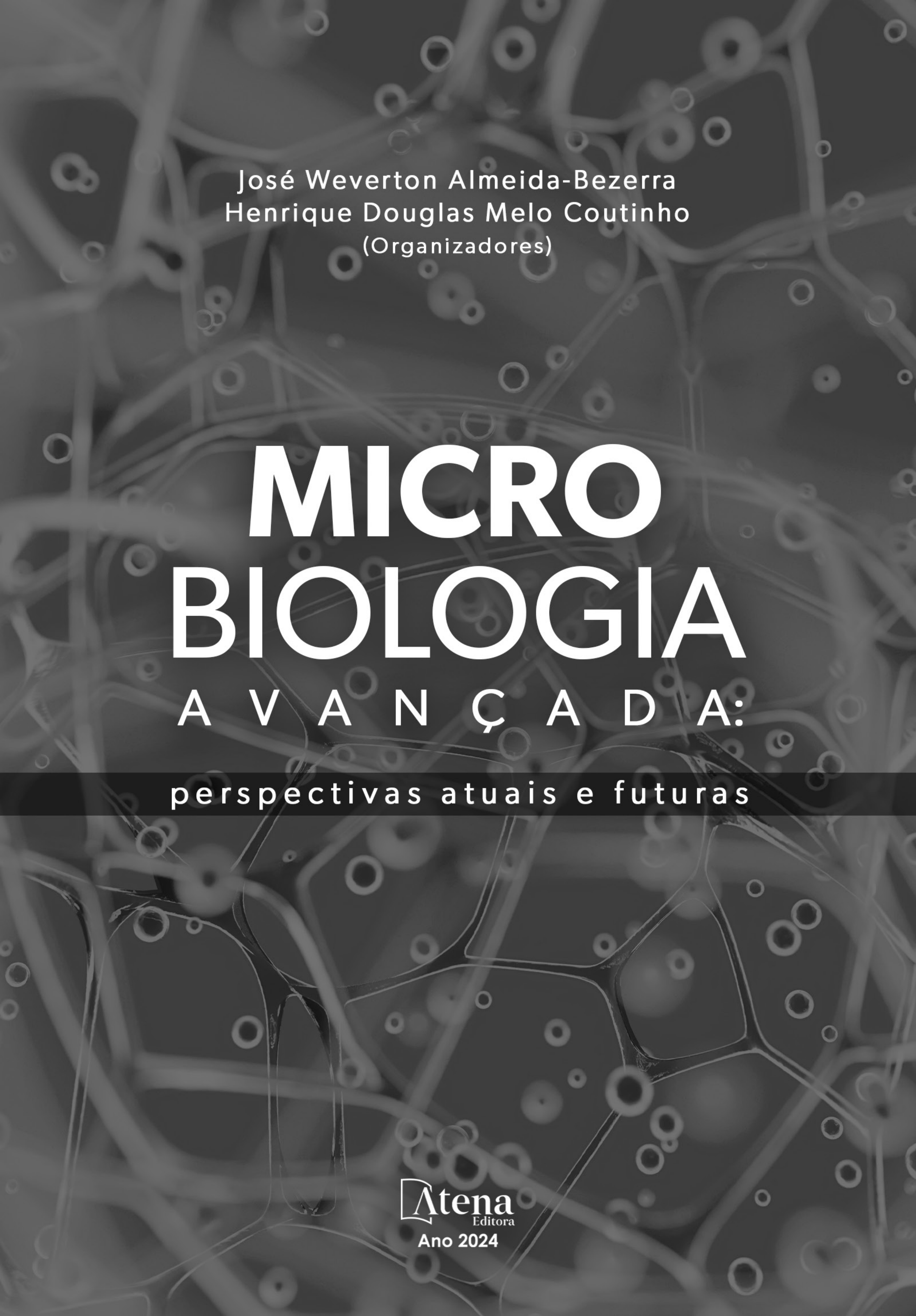
José Weverton Almeida-Bezerra
Henrique Douglas Melo Coutinho
(Organizadores)

MICRO BIOLOGIA AVANÇADA:

perspectivas atuais e futuras

Atena Editora
Ano 2024



José Weverton Almeida-Bezerra
Henrique Douglas Melo Coutinho
(Organizadores)

MICRO BIOLOGIA AVANÇADA:

perspectivas atuais e futuras

Atena Editora

Ano 2024

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Microbiologia avançada: perspectivas atuais e futuras

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Andria Norman
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: José Weverton Almeida-Bezerra
Henrique Douglas Melo Coutinho

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M626 Microbiologia avançada: perspectivas atuais e futuras / Organizadores José Weverton Almeida-Bezerra, Henrique Douglas Melo Coutinho. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-2316-4
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.164240703

1. Microbiologia. I. Almeida-Bezerra, José Weverton (Organizador). II. Coutinho, Henrique Douglas Melo (Organizador). III. Título.

CDD 579

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Microbiologia Avançada: Perspectivas Atuais e Futuras” é uma obra focada na exposição de pesquisas e debates contemporâneos na área da microbiologia, especialmente no enfrentamento das infecções. O livro aborda diversos tópicos relevantes, incluindo as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), como as infecções bacterianas e fúngicas.

O capítulo inicial desta notável coleção mergulha profundamente na questão mais premente da microbiologia contemporânea: a resistência microbiana. Os autores traçam uma linha do tempo concisa, delineando desde os primórdios da microbiologia até a descoberta revolucionária dos antibióticos, destacando seu impacto inicialmente positivo. Contudo, o foco rapidamente se desloca para o desafio atual e premente da resistência microbiana. Este fenômeno alarmante não se restringe apenas ao reino das bactérias, mas se estende também aos fungos, ampliando ainda mais a complexidade do problema. O capítulo oferece uma análise abrangente e perspicaz, lançando luz sobre as ramificações e implicações dessa ameaça global à saúde pública.

O segundo capítulo, por sua vez, explorou genomas de metagenomas da Amazônia (Brasil) em busca de novas proteases e peptidases. Foram identificadas 23 potenciais enzimas, incluindo uma protease semelhante à Peptidase S1. Destaca-se uma com 60% de similaridade com enzimas conhecidas. Este trabalho ressalta a Amazônia como fonte promissora de enzimas para aplicações biotecnológicas, incentivando pesquisa adicional.

O terceiro trabalho evidencia a reemergência da levedura *Candida auris*, a qual apresenta alto potencial de disseminação e multirresistência. Os autores destacam que essa levedura está associada a infecções nosocomiais invasivas e alta taxa de mortalidade. Associado a isto, o uso indiscriminado de antifúngicos pode aumentar sua prevalência.

Por fim, o último trabalho desta coletânea destaca e define as Infecções Relacionadas à Saúde (IRAS) como sendo manifestações clínicas ocorridas até 72 horas antes ou após a admissão hospitalar, frequentemente associadas a procedimentos médicos. Os autores destacam que as IRAS representam uma das principais causas de mortalidade hospitalar, especialmente em UTIs. Fatores de risco incluem tempo de internação, procedimentos invasivos e imunocomprometimento. Exames como hemograma e proteína C reativa são cruciais na avaliação, enquanto parâmetros imuno-hematológicos como a relação neutrófilos/linfócitos auxiliam na avaliação inflamatória. Monitoramento precoce e identificação de microrganismos e perfil de resistência são essenciais para intervenções oportunas e eficazes, melhorando a qualidade do cuidado clínico.

José Weverton Almeida-Bezerra
Henrique Douglas Melo Coutinho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

RESISTÊNCIA DE MICRORGANISMOS: O DESAFIO CONTÍNUO DA ERA PÓS-ANTIBIÓTICOS

Data de submissão: 05/03/2024

Data de aceite: 01/03/2024

José Weverton Almeida-Bezerra
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/5570296179611652

Ademar Maia Filho
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/9570480278376163

Regivânia Lima Silva
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Missão Velha, CE
http://lattes.cnpq.br/1546178490519785

Maria Hellena Garcia Novais
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/9945835842452529

Ana Letícia Gonçalves Pereira
Faculdade Estácio, Juazeiro do Norte, CE
http://lattes.cnpq.br/4901104915110637

Welia Pereira de Araújo
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Missão Velha, CE
http://lattes.cnpq.br/1612474261298562

Márcia Jordana Ferreira Macêdo
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/6613698201287551

Vanessa Leopoldino Coelho Rodrigues
Faculdade Cathedral
http://lattes.cnpq.br/1705805205935110

Nathallia Correia da Silva
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Missão Velha, CE
http://lattes.cnpq.br/9202918580320342

Cícero Anthonyelson Teixeira Dunes
Hospital das Clínicas da UFPE, Recife, PE
http://lattes.cnpq.br/4411509230000441

Maria Eliana Vieira Figueroa
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/9551086188725906

Henrique Douglas Melo Coutinho
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/3199766197573928

RESUMO:. A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 revolucionou a medicina ao introduzir o primeiro antibiótico, salvando milhões de vidas e ampliando a expectativa de vida em até 30 anos nos países desenvolvidos. Entretanto, Fleming previu corretamente que o uso indiscriminado de antibióticos poderia levar ao surgimento de microrganismos resistentes. Ao longo dos anos, a utilização intensiva e inadequada desses medicamentos resultou na seleção de microrganismos capazes de resistir aos efeitos dos antibióticos, tornando-se um dos maiores desafios de saúde pública enfrentados atualmente. A resistência microbiana afeta principalmente bactérias, mas também se estende a fungos e protozoários, tornando-se uma preocupação significativa em ambientes hospitalares. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou relatórios recentes destacando a urgência na busca por novas estratégias para combater esse problema, considerando que a resistência microbiana é a terceira maior causa de morte em todo o mundo. O surgimento de microrganismos resistentes acarreta não apenas em consequências médicas, mas também em custos significativos para os sistemas de saúde, com estimativas alcançando US$ 30 bilhões anuais em tratamentos e hospitalizações. Diante desse cenário, a pesquisa está focada no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso combinado de produtos naturais e drogas antimicrobianas, buscando alternativas eficazes para combater a resistência microbiana e garantir a eficácia dos tratamentos médicos.
PALAVRAS-CHAVE: Fungos, Bactérias, Antimicrobianos, Produtos naturais.

MICROORGANISM RESISTANCE: THE ONGOING CHALLENGE OF THE POST-ANTIBIOTIC ERA

ABSTRACT: The discovery of penicillin by Alexander Fleming in 1928 revolutionized medicine by introducing the first antibiotic, saving millions of lives and extending life expectancy by up to 30 years in developed countries. However, Fleming correctly predicted that the indiscriminate use of antibiotics could lead to the emergence of resistant microorganisms. Over the years, the intensive and inappropriate use of these medicines has resulted in the selection of microorganisms capable of resisting the effects of antibiotics, becoming one of the biggest public health challenges faced today. Antimicrobial resistance primarily affects bacteria, but also extends to fungi and protozoa, making it a significant concern in hospital settings. The World Health Organization (WHO) released recent reports highlighting the urgency in finding new strategies to combat this problem, considering that microbial resistance is the third leading cause of death worldwide. The emergence of resistant microorganisms leads not only to medical consequences, but also to significant costs for healthcare systems, with estimates reaching US$30 billion annually in treatments and hospitalizations. Given this scenario, research is focused on the development of new therapeutic strategies, including the combined use of natural products and antimicrobial drugs, seeking effective alternatives to combat microbial resistance and guarantee the effectiveness of medical treatments.
KEYWORDS: Fungi, Bacteria, Antimicrobials, Natural products.

INTRODUÇÃO

Em 1928 o médico e cientista Alexander Fleming descobriu acidentalmente o primeiro antibiótico, conhecido por todos como penicilina. Com essa descoberta, foi possível salvar milhões de vidas humanas e aumentar a suas expectativas de vida em 30 anos, principalmente nos países desenvolvidos. Contudo, quase duas décadas depois, o médico, ao ganhar o prêmio Nobel ao lado Ernst Boris Chain e Howard Walter Florey, alertou sobre a possibilidade do surgimento de microrganismos resistentes, caso houvesse uma antibioticoterapia ineficaz, com baixas doses de antibióticos de eficácia duvidosa (Tan; Tatsumura., 2015; Abadi et al., 2019).

Infelizmente Fleming estava certo e, ao longo dos anos, a utilização intensiva e inadequada de antibióticos provocou a seleção de microrganismos resistentes. Estes são microrganismos capazes de se multiplicarem na presença de drogas antibióticas em concentrações que normalmente inibiriam o seu crescimento. Tal resistência é encontrada principalmente em bactérias, mas também se estende ao grupo dos fungos e protozoários, que podem ser classificados como microrganismos nosocomiais o quais causam infecções em ambiente hospitalar ou clínicas, além de serem transmitidos em equipamentos médicos não esterilizados (Healey; Perlin, 2018; Abadi et al., 2019; Fürnkranz; Walochnik, 2021).

A consequência desse uso irracional acarretou na resistência microbiana, um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados na atualidade. O problema é tão preocupante que a OMS, divulgou recentemente um relatório expondo a urgência em desenvolvimento de novas estratégias para contornar a resistência microbiana (Fisher; Denning, 2023). A preocupação deve-se ao fato dessa resistência ser a terceira maior causa de mortes, acarretando no óbito de milhões de pessoas em todo o mundo (Abadi et al., 2019). Somado a isso, estão os custos aos cofres públicos para o tratamento e hospitalização de pessoas enfermas às infecções, chegando a custos estimados em US$ 30 bilhões anuais no mundo (Fair; Tor, 2014; Patini et al., 2020).

Apesar do desenvolvimento de novas drogas antibióticas após a descoberta da penicilina, como os aminoglicosídeos, tetraciclinas, glicopeptídeos, cefalosporinas, triazólicos, a resistência continua sendo um problema, pelo fato das pessoas utilizarem em excesso tais drogas como medidas profiláticas contra quaisquer possíveis infecções bacterianas (Abadi et al., 2019). Com isso a busca dos cientistas por novos agentes terapêuticos cresceu exponencialmente. Como alternativa, estão os produtos naturais, que podem de modo intrínseco ou em combinação com drogas antimicrobianas, apresentarem efeitos biológicos em concentrações de relevância clínica (Gupta; Birdi, 2017; Bezerra et al., 2019).

BACTÉRIAS

As bactérias são seres unicelulares procariotos que vivem nos mais diversos ecossistemas do planeta (Johnson; Mangel, 2006). Existem bactérias autótrofas, que produzem sua própria energia por meio da quimiossíntese, e as heterotróficas, as quais utilizam compostos orgânicos originados de organismos, vivos ou mortos, para sua nutrição (Kindaichi; Okabe, 2004). Desempenham importantes papeis ecológicos, tais como a ciclagem dos nutrientes e mutualismo. Contudo, algumas dessas bactérias podem ser ou se tornarem patogênicas, como é o caso de bactérias comensais que fazem parte da microbiota do ser humano. Essas convivem normalmente no corpo do seu hospedeiro, contudo em situações específicas, como, um desequilíbrio na homeostase, podem se tornar patogênicas, sendo então denominadas oportunistas (Fast et al., 2018; Khan et al., 2019).

Como citado anteriormente, as bactérias são capazes de tornarem-se resistentes a antibióticos, expressando diversos mecanismos de resistência como modificações nas moléculas do antibiótico, diminuição da permeabilidade de antibióticos, desenvolvimento de bombas de efluxo, mudanças no sítio alvo do antibiótico, dentre outros mecanismos (Figura 1) (Blair et al., 2015). Dentre as principais bactérias resistentes responsáveis por causarem infecções nosocomiais destacam-se *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (Abadi et al., 2019).

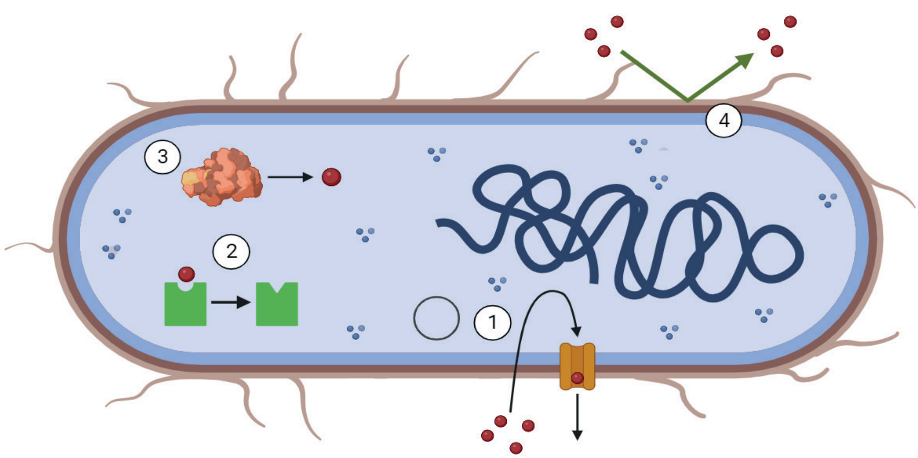


Figura 1 - Principais mecanismos de resistência bacteriana. 1: Efluxo do fármaco antibacteriano; 2: Alteração do sítio-alvo; 3: Inativação enzimática; 4: Bloqueio de entrada.

Fonte: Autor (2023).

O primeiro microrganismo citado, *E. coli* (Enterobacteriaceae), é uma bactéria Gram-negativa que habita de forma comensal o intestino grosso de organismos endotérmicos, dentre eles o ser humano. Tal microrganismo é classificado em três categorias: 1) organismos comensais; 2) cepas que causam doença intestinal diarreica (*E. coli* enteropatogênica, *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* enteroinvasiva e *E. coli* difusamente aderente) e 3) cepas que geralmente causam doenças fora do trato intestinal. Patologicamente, E. coli é capaz de provocar diarreia aquosa, sanguinolenta, colite hemorrágica, diarreia do viajante, síndrome hemolítica urêmica em aves e humanos (Poolman, 2017; Rodrigues et al., 2022).

A bactéria *P. aeruginosa* (Pseudomonadaceae), é Gram-negativas que, por possuírem poucas exigências para o seu crescimento, podem normalmente habitar diversos ambientes, tais como a água, o solo, ambientes hospitalares e a microbiota do ser humano. Neste, os microrganismos quando comensais, habitam a pele, a garganta e o intestino grosso, contudo, caso haja um desequilíbrio na homeostase, podem invadir e infeccionar outros lugares, como por exemplo, o sistema urinário e as vias respiratórias. Em consequência dessas infecções podem causar pneumonias, meningites e até mesmo endocardites (Pang et al., 2019; Thi et al., 2020). Estudos recentes mostram que essa bactéria é capaz de adquirir resistência à múltiplas classes de antibióticos, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Tal resistência é tão preocupante que a OMS a classificou na categoria “crítica” na lista de patógenos prioritários para o desenvolvimento de novos antibióticos (Botelho et al., 2019; Pachori et al., 2019).

Por fim, *S. aureus* é uma espécie da família Staphylococcaceae Gram-positiva e dentre as infecções nosocomiais, é a de maior interesse clínico, visto que é causa morbidade e mortalidade em todo o mundo (Cheung et al., 2021). Seu hábitat, enquanto comensal no ser humano, é na cavidade oral, na mucosa nasal, na pele e no trato gastrointestinal. Contudo, esta espécie também é oportunista e pode ocasionar no hospedeiro pneumonia e outras infecções do trato respiratório e infecções cardiovasculares. Assim como os demais, este microrganismo apresenta resistência, a qual evolui de modo rápido por diversos meios, dentre eles a transferência horizontal de genes e mutação cromossômica (Craft et al., 2019; Okwu et al., 2019).

FUNGOS

Os fungos são microrganismos unicelulares ou multicelulares eucariontes e heterotróficos por absorção e vivem em diferentes ambientes. Diferentemente das bactérias, possuem um sistema de endomembranas, que formam organelas citoplasmáticas com formas e funções variadas, bem como cromossomos lineares (Richards et al., 2017; Li et al., 2021). Além disso, suas paredes celulares são compostas por polissacarídeos insolúveis em água, como a quitina e os glucanos. O primeiro polímero é formado por longas cadeias

de N-acetilglucosamina (2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranose) ligadas entre si (Ibe; Munro, 2021), enquanto os glucanos apresentam estruturas altamente variáveis (Ruiz-Herrera; Ortiz-Castellanos, 2019). Além disso, outra característica marcante desse grupo é a presença de certos esteroides em sua membrana plasmática, como por exemplo o ergosterol. Como destacado anteriormente, eles podem ser formados por uma ou várias células, dessa forma, são classificados em leveduras (unicelulares) ou fungos filamentosos (multicelulares) (Richards et al., 2017).

Os fungos são seres extremamente necessários à manutenção da vida na terra, pois estão ligados diretamente à decomposição de matéria orgânica, bem como são capazes de formar associações mutualísticas com outras espécies, como por exemplo a associação com as raízes de árvores originando as micorrizas (Richards et al., 2017; Li et al., 2021;). Nesse reino, há também associações comensais, como por exemplo algumas leveduras, que habitam a pele e as mucosas dos seres humanos e de outros animais. Contudo, estes são microrganismos oportunistas, ou seja, ocasionam infecções em organismos que tenha sua imunidade comprometida (Pappas, 2010). Dentre os principais fungos causadores de infecções, estão espécies do gênero *Candida*, *Aspergillus*, e *Cryptococcus*, responsáveis por mais de 90% de mortes por doenças micóticas (Lee et al., 2020).

Desses fungos, destacam-se as espécies de levedura do gênero *Candida* (Saccharomycetaceae). Essas leveduras são adquiridas durante o nascimento e tornam-se parte da microbiota humana, sem ocasionar manifestações patológicas em hospedeiros saudáveis. Contudo, quando esse hospedeiro se torna imunocomprometido, esses fungos podem ocasionar infecções conhecidas como candidíase, que em casos mais graves tornam-se invasivas e se disseminam para órgãos internos (Wilson, 2019; Lee et al., 2020; Romo, Kumamoto, 2020). Com isso, a candidíase é uma doença fúngica multifacetada oportunista que pode incluir infecções mucocutâneas, viscerais e disseminadas (Ribeiro et al., 2020).

Devido à característica oportunista, várias espécies de *Candida* spp. tornou-se um grande problema de saúde pública em todo o mundo, visto que causam altas taxas de mortalidade e altos custos médicos, tanto para governos, quanto para os pacientes hospitalizados (Spampinato; Leonardi, 2013; Wilson, 2019). São vários os fatores de virulência expressos por espécies de *Candida*, sendo os principais a capacidade polimórfica, alteração fenotípica, capacidade de formação de biofilme aderente, produção e secreção de enzimas hidrolíticas, expressão de complexos proteicos de adesina e a invasão de células da epiderme e mucosas (Eix; Nett, 2020; Khan et al., 2021; Rosiana et al., 2021).

Desses mecanismos de virulência, a capacidade polimórfica ocorre em algumas espécies de *Candida*, isso quer dizer que, as leveduras são capazes de alterar a sua estrutura em circunstâncias específicas. Ao alterar a sua forma, elas passam a ser filamentosas, contando com a presença de pseudo-hifas (cadeias de células de levedura alongadas com constrições) e hifas (cadeias ramificadas de células tubulares sem constrições nos

locais de septação) (Kornitzer, 2019). Patologicamente, essa formação de filamentos tem importância para o sucesso da infecção, pois por meio deles ocorre a invasão tecidual. No caso da candidemia, que é a infecção de *Candida* spp. no sangue, é por meio da formação de pseudo-hifas e hifas que as cepas encontram a corrente sanguínea. Para tanto, inicialmente penetram as células da mucosa, posteriormente alcançam os tecidos subadjacentes e finalmente encontram a corrente sanguínea e espalham-se pelo corpo do hospedeiro (Figura 2) (Kornitzer, 2019; Khan et al., 2021). Essa transição morfológica, como citam Khan et al. (2021), foi relatada como associada com invasão da camada celular epitelial, ruptura e dano das células endoteliais, evasão de células fagocitárias, tigmotropismo e escape de anticorpos.

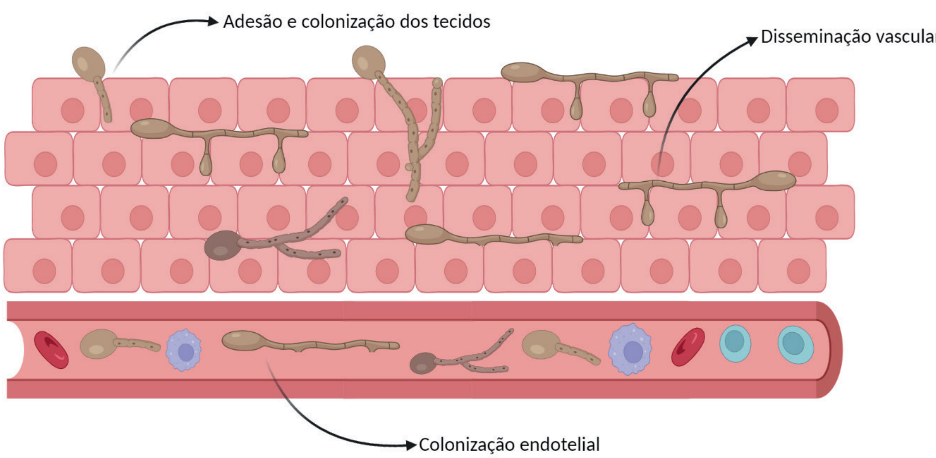


Figura 2 - Patogênese da invasão e virulência das leveduras de espécies do gênero *Candida*.

Fonte: Autor (2022).

Dentre as espécies do gênero *Candida*, a mais estudada e pesquisada é *Candida albicans*, por ser a mais comum em infecções. No entanto, os estudos não devem ser concentrados apenas nela, visto que as espécies *Candida* não-*albicans* tem causado um quadro grave de infecções ao longo do planeta, dentre elas *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* (Montenegro et al., 2017; Whaley et al., 2017). Assim como as bactérias, essas espécies vêm apresentando uma certa resistência a drogas antifúngicas (Lee et al., 2020).

Atualmente são utilizadas três classes de antifúngicos para o tratamento de infecções de tal natureza, sendo eles os pertencentes à classe dos polienos, equinocandinas e azóis, os quais atuam por diferentes mecanismos de ação (Lee et al., 2020). Os polienos foram os primeiros antifúngicos empregados no tratamento de infecções causadas por *Candida* spp., tendo sido introduzido na metade do século XX. Dos polienos, a anfotericina B é a

mais conhecida, por atuar contra um amplo espectro de cepas fúngicas de interesse clínico. Tal antifúngico atua por meio da formação de agregados extramembranosos que extraem o ergosterol das membranas celulares das leveduras, atuando como uma "esponja de esterol" fungicida. Contudo, o uso clínico da anfotericina B apresenta certas desvantagens, principalmente pela baixa biodisponibilidade oral e seus efeitos tóxicos dose-dependentes para o paciente, pois estruturalmente o ergosterol assemelha-se ao colesterol encontrado nas membranas das células humanas (Carolus et al., 2020; Lee et al., 2020).

Os azóis, são os antifúngicos mais utilizados clinicamente, tendo sido empregados pela primeira vez na década de 1980. Estruturalmente são compostos sintéticos heterocíclicos que atuam por meio do bloqueio da síntese do ergosterol, levando à ruptura na estabilidade da membrana plasmática, na sua permeabilidade e na função das enzimas associadas à membrana (Pristov; Ghannoum, 2019). Além disso, antifúngicos azólicos aumentam a concentração de intermediários de esteróis tóxicos às leveduras, incluindo 14-α-metil-3,6-diol. Dessa forma, tais drogas atuam inibindo o crescimento fúngico, ou seja, são fungistáticas, enquanto o organismo do hospedeiro reage a fim de controlar a infecção. O mecanismo de ação utilizado por tal classe é a inibição de enzimas associadas ao citocromo P450 lanosterol 14-α-desmetilase, de forma a bloquear a conversão do lanosterol em ergosterol. Diferentemente das outras duas classes, os azóis apresentam biodisponibilidade oral excepcional e estão disponíveis tanto em formulações orais quanto intravenosas, sendo a mais conhecida o fluconazol. Contudo como o efeito dessas drogas é fungistático, ocorre seleção de microrganismos resistentes, tornando importante a busca por novas drogas antifúngicas (Berman; Krysan, 2020; Lee et al., 2020).

Por fim, os antifúngicos da classe equinocandinas foram os últimos a serem descobertos e desenvolvidos. Estes têm origem de produtos naturais e estruturalmente compreendem grandes lipopeptídeos (Healey; Perlin, 2018; Pristov; Ghannoum, 2019). Devido esta forma estrutural atuam rompendo a parede celular fúngica, por meio da ligação à subunidade catalítica da (1,3)-β-D-glucano sintase, o que a tornou uma ótima alternativa terapêutica, visto que tal estrutura não está presente em células eucarióticas de mamíferos. Com esse bloqueio na síntese de (1,3)-β-D-glucana, ocorre a ruptura da parede celular e um desequilíbrio na pressão osmótica, culminando na lise celular. Contudo, assim como alguns polienos, as equinocandinas apresentam baixa absorção oral e, consequentemente, o uso clínico é limitado à administração intravenosa (Healey; Perlin, 2018; Lee et al., 2020).

Além dos efeitos colaterais relatados acima, a maioria dos antifúngicos empregados atualmente no combate à candidíase apresentam susceptibilidade à resistência microbiana, principalmente aqueles pertencentes à classe dos azóis (Pristov; Ghannoum, 2019). Infelizmente o desenvolvimento de novos antifúngicos é bastante limitado devido à natureza das células, pois tanto as leveduras quanto as células do seu hospedeiro são eucarióticas (Roemer; Krysan, 2014; Nicola et al., 2019). Como alternativa, pesquisas visam combinar produtos naturais e antifúngicos, a fim de avaliar se os produtos naturais são capazes de intensificar a ação dos fármacos (Bezerra et al., 2019; Costa et al., 2021; Rodrigues et al., 2022).

CONCLUSÕES

Apesar do desenvolvimento de novas drogas antibióticas, como os aminoglicosídeos e as cefalosporinas, a resistência continua sendo um desafio devido ao uso excessivo desses medicamentos como medidas profiláticas. Além das bactérias, os fungos, especialmente do gênero Candida, representam uma ameaça significativa, causando infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. Os antifúngicos tradicionais enfrentam desafios semelhantes aos antibióticos, com o surgimento de resistência microbiana. Diante desse cenário, a pesquisa está focada no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso combinado de produtos naturais e drogas antimicrobianas, buscando alternativas eficazes para combater a resistência microbiana e garantir a eficácia dos tratamentos médicos.

REFERÊNCIAS

ABADI, A. T. B. *et al*. World Health Organization report: current crisis of antibiotic resistance. **BioNanoScience**, v. 9, p. 778-788, 2019.

BERMAN, J.; KRYSAN, D. J. Drug resistance and tolerance in fungi. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 6, p. 319-331, 2020.

BEZERRA, J. W. A. *et al.* Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases,** v. 65, p. 58-64, 2019.

BLAIR, J. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.

BOCCOLINI, P. M. M.; BOCCOLINI, C. S. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use in Brazil. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020.

BOTELHO, J.; GROSSO, F.; PEIXE, L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*–Mechanisms, epidemiology and evolution. **Drug Resistance Updates**, v. 44, p. 100640, 2019.

CAROLUS, H. *et al.* Amphotericin B and other polyenes—discovery, clinical use, mode of action and drug resistance. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 321, 2020.

CHEUNG, G. Y.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547-569, 2021.

COSTA, A. R. *et al.* Phytochemical profile and anti-*Candida* and cytotoxic potential of *Anacardium occidentale* L.(cashew tree). **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 37, p. 102192, 2021.

CRAFT, K. M. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. **MedChemComm,** v. 10, n. 8, p. 1231-1241, 2019.

EIX, E. F.; NETT, J. E. How biofilm growth affects *Candida*-host interactions. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1437, 2020.

FAST, D. *et al.* Commensal pathogen competition impacts host viability. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 27, p. 7099-7104, 2018.

FISHER, M. C.; DENNING, D. W. The WHO fungal priority pathogens list as a game-changer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 4, p. 211-212, 2023.

FÜRNKRANZ, U.; WALOCHNIK, J. Nosocomial Infections: Do Not Forget the Parasites!. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 238, 2021.

GUPTA, P. D.; BIRDI, T. J. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. **Journal of Ayurveda and integrative medicine**, v. 8, n. 4, p. 266-275, 2017.

HEALEY, K. R.; PERLIN, D. S. Fungal resistance to echinocandins and the MDR phenomenon in Candida glabrata. **Journal of fungi**, v. 4, n. 3, p. 105, 2018.

IBE, C.; MUNRO, C. A. Fungal cell wall: An underexploited target for antifungal therapies. **PLoS Pathogens**, v. 17, n. 4, e1009470, 2021.

JOHNSON, L. R.; MANGEL, M. Life histories and the evolution of aging in bacteria and other single-celled organisms. **Mechanisms of ageing and development**, v. 127, n. 10, p. 786-793, 2006.

KHAN, R.; PETERSEN, F. C.; SHEKHAR, S. Commensal bacteria: an emerging player in defense against respiratory pathogens. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1203, 2019.

KHAN, F. *et al*. Suppression of hyphal formation and virulence of *Candida albicans* by natural and synthetic compounds. **Biofouling**, v. 37, n. 6, p. 626-655, 2021.

KINDAICHI, T.; ITO, T.; OKABE, S. Ecophysiological interaction between nitrifying bacteria and heterotrophic bacteria in autotrophic nitrifying biofilms as determined by microautoradiography-fluorescence in situ hybridization. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 70, n. 3, p. 1641-1650, 2004.

KORNITZER, D. Regulation of *Candida albicans* hyphal morphogenesis by endogenous signals. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, p. 21, 2019.

LI, Y. *et al.* A genome-scale phylogeny of the kingdom Fungi. **Current Biology**, v. 31, n. 8, p. 1653-1665, 2021.

MONTENEGRO, A. P. *et al.* Risk of developing Candida not albicans in patients in intensive care unit with previous use of fluconazole. **Medicina Crítica**, v. 31, n. 2, p. 55-59, 2017.

NICOLA, A. M. *et al.* Antifungal drugs: New insights in research & development. **Pharmacology & therapeutics**, v. 195, p. 21-38, 2019.

OKWU, M. U. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and anti-MRSA activities of extracts of some medicinal plants: A brief review. **AIMS microbiology**, v. 5, n. 2, p. 117, 2019.

PACHORI, P.; GOTHALWAL, R.; GANDHI, P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. **Genes & Diseases**, v. 6, n. 2, p. 109-119, 2019.

PANG, Z. *et al*. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.

PAPPAS, P. G. Opportunistic fungi: a view to the future. **The American journal of the medical sciences**, v. 340, n. 3, p. 253-257, 2010.

PATINI, R. *et al.* The effect of different antibiotic regimens on bacterial resistance: A systematic review. **Antibiotics**, v. 9, n. 1, p. 22, 2020.

POOLMAN, J. T. *Escherichia coli.* **International Encyclopedia of Public Health**, v. 2, p. 585– 593, 2017.

PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792-798, 2019.

RIBEIRO, F. C. *et al.* Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 2, p. 175-185, 2020.

RICHARDS, T. A.; LEONARD, G.; WIDEMAN, J. G. What defines the "kingdom" fungi?. **Microbiology spectrum**, v. 5, n. 3, p. 5-3, 2017.

RODRIGUES, F. C. *et al*. Antimicrobial activity, modulatory effect and phytochemical analysis of *Sida galheirensis* Ulbr.(Malvaceae). **South African Journal of Botany**, v. 147, p. 286-293, 2022.

ROEMER, T.; KRYSAN, D. J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 4, n. 5, a019703, 2014.

ROMO, J. A.; KUMAMOTO, C. A. On commensalism of *Candida*. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 1, p. 16, 2020.

ROSIANA, S. *et al.* Comprehensive genetic analysis of adhesin proteins and their role in virulence of *Candida albicans*. **Genetics**, v. 217, n. 2, iyab003, 2021.

RUIZ-HERRERA, J.; ORTIZ-CASTELLANOS, L. Cell wall glucans of fungi. A review. **The Cell Surface**, v. 5, 100022, 2019.

SPAMPINATO, C.; LEONARDI, D. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

TAN, S. Y.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1881–1955): discoverer of penicillin. **Singapore medical journal**, v. 56, n. 7, p. 366, 2015.

THI, M. T. T.; WIBOWO, D.; REHM, B. H. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. International **Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8671, 2020.

WHALEY, S. G. *et al.* Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* species. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 2173, 2017.

WILSON, D. *Candida albicans.* **Trends in Microbiology**, v. 27, n. 2, p. 188-189, 2019.

CAPÍTULO 2

MINERAÇÃO DE GENOMAS A PARTIR DE SEQUENCIAMENTO DE METAGENOMAS DE AMOSTRAS DA AMAZÔNIA: UMA BUSCA POR PROTEASES

Data de submissão: 03/02/2024 *Data de aceite: 01/03/2024*

Eric de Lima Silva Marques
Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas
Maceió – AL
http://lattes.cnpq.br/9592694184543133

Adriana Barros de Cerqueira e Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas
Manaus – AM
http://lattes.cnpq.br/6754157321525845

Mariana Barros de Cerqueira e Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas
Manaus – AM
http://lattes.cnpq.br/8916215916089270

RESUMO: O presente estudo investigou os genomas montados a partir de sequenciamentos de metagenomas de amostras da Amazônia em busca de potenciais novas proteases e peptidases. Utilizando técnicas de mineração de genomas/metagenomas depositados em bases de dados, identificamos 23 potenciais proteases/peptidases com tamanhos variados classificadas como proteínas hipotéticas. Uma protease em particular mostrou homologia com a superfamília da Peptidase S1, destacando-se pela similaridade de 60% com enzimas conhecidas considerando os aminoácidos quimicamente similares. A análise comparativa revelou a presença de um domínio de peptidase tipo tripsina. Esse trabalho demonstra a importância da Amazônia como uma fonte promissora de enzimas para aplicações biotecnológicas. Futuras pesquisas devem centrar-se na síntese e avaliação experimental destas enzimas, especialmente aquelas associadas a proteínas hipotéticas, a fim de confirmar suas atividades e explorar seu potencial uso em diversos setores industriais. Este estudo destaca não apenas a diversidade biotecnológica única da Amazônia, mas também a necessidade de práticas sustentáveis e colaboração (direta ou indiretamente) entre pesquisadores para maximizar o entendimento e aproveitamento desses recursos.

PALAVRAS-CHAVE: bioprospecção, enzimas, peptidase, potencial biotecnológico

GENOME MINING FROM METAGENOME SEQUENCING OF AMAZONIAN SAMPLES: A SEARCH FOR PROTEASES

ABSTRACT: The present study investigated genomes assembled from metagenome sequencing of Amazonian samples in search of potential new proteases and peptidases. Utilizing techniques for mining genomes/metagenomes deposited in databases, we identified 23 potential proteases/peptidases with varying sizes classified as hypothetical proteins. One particular protease exhibited homology with the Peptidase S1 superfamily, standing out with a 60% similarity to known enzymes considering chemically similar amino acids. Comparative analysis revealed the presence of a trypsin-like peptidase domain. This work underscores the significance of the Amazon as a promising source of enzymes for biotechnological applications. Future research endeavors should focus on synthesizing and experimentally evaluating these enzymes, especially those associated with hypothetical proteins, to confirm their activities and explore their potential use across diverse industrial sectors. This study highlights not only the unique biotechnological diversity of the Amazon but also emphasizes the need for sustainable practices and collaboration (directly or indirectly) among researchers to maximize the understanding and utilization of these resources.
KEYWORDS: bioprospection, enzymes, peptidase, biotechnological potential

INTRODUÇÃO

Genoma, por definição, é o conjunto de genes de um organismo. Em uma publicação de 1988 (Handelsman *et al.*, 1998), o termo 'metagenoma' foi utilizado pela primeira vez com o prefixo 'meta-' significando além, depois. Dessa forma, 'metagenoma' é utilizado para se referir ao conjunto de genes de uma comunidade microbiana em um determinado ambiente sem a necessidade de isolar ou cultivar os microrganismos. Até o início do século XXI, estudos metagenômicos não eram tão frequentes devido aos altos custos. No entanto, com o desenvolvimento de novas técnicas de sequenciamento de DNA, ocorreu um barateamento significativo da técnica, permitindo seu uso em grande quantidade por diversos grupos de pesquisa (Akaçin *et al.*, 2022).

Com o uso do sequenciamento de genomas e metagenomas em larga escala, muitos estudos vêm sendo realizados e as sequências são depositadas em bancos de dados, como o Genbank do NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/). De maneira geral, esses estudos buscam responder pelo menos uma das perguntas a seguir: "quem são?", "o que estão fazendo?" e "por que estão nesse ambiente?" (Kumar *et al.*, 2015; Pandey e Singhal, 2023). A primeira pergunta está comumente associada à diversidade e abundância de membros da comunidade microbiana; a segunda pergunta está associada ao potencial metabólico da comunidade, e a terceira pergunta está relacionada às relações ecológicas entre membros da comunidade.

No âmbito do "o que estão fazendo?", há uma área interessante de mineração de genomas que vem se destacando (Bauman *et al.*, 2021; Bhattacharjee *et al.*, 2023) e pode gerar uma pergunta derivada: "o que podem fazer?". A mineração de genoma

busca encontrar genes, operons ou grupos de genes específicos para uma ou mais funções determinadas. Muitas vezes, é utilizada para buscar potenciais genes de interesse biotecnológico. A mineração de genoma pode ser realizada em qualquer genoma de um organismo específico ou metagenoma de uma comunidade, utilizando ferramentas de bioinformática específicas para identificar esses genes.

A mineração de genoma pode ser feita com genomas/metagenomas sequenciados pelo grupo de estudos ou com os disponíveis em uma base de dados de acesso livre, como o Genbank do NCBI, que foram sequenciados por outro grupo de pesquisa (Barriuso e Martínez, 2015). O uso de dados de bancos de dados é comum na mineração de genoma, pois muitos estudos focam apenas em uma questão ou em análises de genes muito específicos para o ambiente em estudo, não explorando o potencial biotecnológico da sequência do genoma/metagenoma. Dessa forma, muitos genomas e metagenomas já estudados apresentam potenciais novos genes que não foram explorados como aqueles associados com vias de biossíntese antimicrobianos e antitumorais, por exemplo, descobertos em vias de poliquetídeos e peptídeos não ribossomais (Bhattacharjee *et al.*, 2023). Além disso, enzimas podem ser identificadas por meio da mineração de genomas. Hidrolases, como proteases, lipases, celulases e amilases, são enzimas comumente prospectadas em microrganismos cultivados e podem ser identificadas em sequenciamentos de genomas e metagenomas, assim como qualquer outra enzima de interesse biotecnológico, como ligases, polimerases, nucleases, entre outras.

Como é possível avaliar as enzimas *in silico* e sintetizar os genes *in vitro*, ou mesmo desenhar primers para tentar amplificar e clonar o gene de interesse identificado (se houver alíquota da amostra de DNA que foi utilizada para o sequenciamento armazenada), a mineração de genoma apresenta um potencial muito grande para novas descobertas.

Nesse sentido, um ambiente com grande potencial para novas descobertas e que possui alguns estudos de genoma e metagenoma é a Amazônia. O bioma amazônico é o habitat de uma diversidade de animais, plantas e microrganismos, muitos deles ainda pouco conhecidos e qu(Pereira *et al.*, 2017)e representam possibilidades de descobertas biotecnológicas interessantes. Dessa forma, o presente estudo visa avaliar os dados metagenômicos na base de dados do NCBI e minerar o metagenoma buscando potenciais novas proteases produzidas pelos microrganismos da Amazônia.

METODOLOGIA

Ao buscar sequenciamento de metagenomas associados à Amazônia, foram encontrados três artigos que realizaram a montagem de genomas a partir desses metagenomas (Mandro *et al.*, 2022; Parks *et al.*, 2017; Venturini *et al.*, 2022). Dessa forma, a busca por proteases foi realizada em genomas já montados provenientes de metagenomas.

Genomas montados a partir de amostras coletadas associadas atividades ligadas aos seres humanos (direta ou indiretamente) não foram utilizados. Os genomas foram acessados na base de dados do NCBI, e aqueles que não tinham anotação associado também foram excluídos do presente estudo.

A anotação dos genomas restantes foi avaliada em relação as proteínas anotadas e associadas a uma função/atividade e as proteínas hipotéticas. As proteínas hipotéticas foram separadas e analisadas no pBLAST, comparando com a base de dados do Protein Data Bank (PDB) e no MEROPS (Barrett, Rawlings e O'Brien, 2001). Aquelas que apresentaram resultado significativo para protease em pelo menos uma das análises foram posteriormente analisadas no InterPro (Paysan-Lafosse *et al.*, 2023) para classificar a família de proteínas e no SignalP (Nielsen, Brunak e Heijne, von, 1999) para confirmar a presença de peptídeo sinal. Proteínas que apresentaram resultado positivo no InterPro foram submetidas a alinhamento com outras similares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na última década, o avanço da tecnologia de sequenciamento de DNA permitiu a utilização do sequenciamento em larga escala em pesquisas, abrangendo genomas e metagenomas, com custos cada vez mais reduzidos. Como resultado, diversas sequências genômicas estão disponíveis em bases de dados, como o GenBank do NCBI. O desenvolvimento da mineração de genoma surgiu para possibilitar a busca por genes e vias biossintéticas de interesse biotecnológico nessas bases de dados, principalmente na região amazônica, ainda muito pouco explorada nesse sentido (Bergmann *et al.*, 2014).

A busca por sequências de genomas montados a partir de metagenomas na Amazônia resultou na identificação de 19 genomas. No entanto, devido aos critérios de exclusão utilizados, 12 genomas foram excluídos por estarem associados a amostras de pastagem. Dos 7 genomas restantes, 6 foram associados a amostras de floresta (Mandro *et al.*, 2022; Venturini *et al.*, 2022), e um a amostra de rio (Parks *et al.*, 2017) (*Sphingobium* sp. UBA5915). As informações sobre os genomas podem ser visualizadas na Tabela 1. Observa-se que nenhum genoma foi montado completamente, mas o número de contigs permite a prospecção de genes de interesse biotecnológico, neste caso, proteases/peptidases. Em análises de metagenoma, a utilização de genomas montados a partir de metagenomas ou de sequenciamentos oriundos de plataformas que sequenciam fragmentos grandes de DNA (> 10kb) aumenta a possibilidade de ter sequenciado e montado o gene completo e, com isso, ter a sequência do peptídeo completo, principalmente quando se trata de um operon ou de uma via biossintética, possibilitando a identificação de todos os genes completos.

ORGANISMO	ACESSO	TAMANHO DO GENOMA	CONTIGS	NÚMERO DE PROTEÍNAS HIPOTÉ-TICAS
Massilia sp. Bin.003_Forest	GCA_024508955.1	7.5MB	77	*
Mesorhizobium sp. Bin.005_ Forest	GCA_024509055	6.7MB	588	833
Nocardioideskongjuensis Bin.002_Forest	GCA_024508895	5.5MB	12	809
Paraburkholderia sp. Bin.013_ Forest	GCF_024281035	5.6MB	78	637
Sphingobium sp. UBA5915	GCA_002431195	4.6MB	184	747
Sphingomonas sp. Bin.006_Forest	GCF_024508715	3.2MB	93	451
Xanthobacteraceaebacterium Bin.001_Forest	GCA_024508855.1	5.2MB	113	*

* Anotação do genoma não disponível no NCBI. Genoma excluído de analises subsequentes.

Tabela 1 – Genomas montados a partir de sequenciamento de metagenomas que foram identificados na base de dados do NCBI oriundos de amostras do bioma amazônico.

Nas páginas associadas à montagem de cada genoma no NCBI, há a possibilidade de acessar os genes que foram anotados para esse genoma. Ao avaliar isso, verificou-se um grande número de genes associados a proteínas hipotéticas para cada um dos genomas anotados, variando entre 451 e 833 (Tabela 1). Considerando apenas os genes anotados, é possível analisar em busca de identificar potenciais genes de interesse biotecnológico, lembrando que essas amostras são de um sequenciamento de metagenoma, portanto, o microrganismo não foi cultivado.

Ao analisar os genes anotados e associados a uma função específica, observa-se que esses microrganismos possuem protease e lipase, conforme esperado, e três deles também apresentaram anotações para amilases e celulases (Tabela 2), valores esses dentro do esperado (Ficarra *et al.*, 2016). Por serem de origem metagenômica e não ter o microrganismo isolado, essas enzimas podem ser avaliadas quanto ao potencial biotecnológico *in silico* e, se possível, sintetizadas e clonadas para uma avaliação *in vitro* daquelas consideradas promissoras, uma vez que já foram identificadas por meio das ferramentas *in sílico* (Cornish *et al.*, 2022; Guan *et al.*, 2020).

ORGANISMO	PROTEASE	LIPASE	AMILASE	CELULASE
Mesorhizobium sp. Bin.005_Forest	32	12	3	2
Nocardioideskongjuensis Bin.002_Forest	26	11	0	1
Paraburkholderia sp. Bin.013_Forest	22	13	0	0
Sphingobium sp. UBA5915	26	3	2	0
Sphingomonas sp. Bin.006_Forest	23	3	3	3

Tabela 2 – Presença de algumas hidrolases já identificadas na anotação dos genomas oriundos de sequenciamento de metagenomas amazônicos

Além das proteases identificadas pela anotação do genoma, proteínas hipotéticas também podem ser associadas com proteases ainda não conhecidas. Dessa forma, ao analisar as sequências de proteínas hipotéticas nas bases de dados do MEROPS e do RDP, foram identificadas 23 potenciais proteases/peptidases com tamanhos variando entre 122 e 535 aminoácidos. Dessas 23 potenciais proteases/peptidases, uma apresentou homologia com a superfamília da Peptidase S1 (clã PA), com função molecular predita de atividade endopeptidase tipo serina protease (Gene Ontology:0004252). Esta proteína hipotética com homologia à peptidase possui 449 aminoácidos e pertence à *Nocardioideskongjuensis* bin002Forest, com sequencia MRRSLGVVAAAIALLTGLPVVAPVVAPALAEPQAAEPGPLAP
ARHGAVVQDLESPAGTAYWTRRRMRAALPLDLDPSGAVITSSADAAAPAQPAVTPPGLRS
TGKLFFRDPRTSQGYVCSASSVNTPERNLVVTAGHCVYSTRDGCVLLCTARHYFSDFVFV
PSYDHGTAPYGQWTGVRAITQQAWIADEDDGHDQAFLAVAPVGGVNLVDVVGGNGLAW
NYPAREDGVRVVGWPAQAPYD GQSRQECSGATTVSQVTDPTDAQISCPLTGGASGGPW
FLRMASADTGFVFAVTSRRPADGTPLLFAMPFDSSIETLLAAARSAAVPVSARVPARPGAR
PRLRLVASAASVGFGESYQLVAETRRVRRIVLQVRTVPGAPWRRVARARVHQGVTVFDQA
LPPGTRWYRVRERGTRRHSKPVVVTVGACPLPLDRSPGVVSNTRCTSPVG. Ao analisar no signalP foi identificado que possui um peptídeo de sinal de 30 aminoácidos sublinhado na sequencia acima.

Ao realizar o BLAST com a base de dados de proteínas não redundantes, foi identificado um domínio de peptidase tipo tripsina (WP215815756) similar a de *Pimelobacter* sp. que, assim como Nocardioides, é uma Actinomycetota (antiga Actinobacteria) da família Nocardioidaceae. O alinhamento dessas sequências (Figura 1) mostrou a similaridade entre as sequências de 48%, sendo que ao analisar aminoácidos quimicamente similares a similaridade sobe para 60%.

A identificação da superfamília e a similaridade de 60% considerando aminoácidos quimicamente similares demonstra o potencial para descoberta de uma potencial nova protease de origem amazônica ainda não estudada com aproximadamente 44,5 KDa.

```
    Proteína hipotética (WP273517200) 59   AYWTRRRMRAALPLDLDPSGAVITS-SADAAAPAQPAVTPPGLRSTGKLFFRDPRTSQGY  117
                                           +YWT +RMR A P+D    GA     +A        A      RSTGKLFF D   +  Y
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 48   SYWTPQRMRDAEPVDRSADGATGAGPTARRTTAGARARAVVAPRSTGKLFFSD--GASDY  105

    Proteína hipotética (WP273517200) 118  VCSASSVNTPERNLVVTAGHCVYSTRDGCVLLCTARHYFSDFVFVPSYDHGTAPYGQWTG  177
                                           VCS ++VNTPERN+V+TAGHCV S     +L C    YF+ F+FVP Y  G  PYG WTG
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 106  VCSGAAVNTPERNVVLTAGHCVNSGATRGLLGCRPGRYFTRFLFVPGYAGGARPYGAWTG  165

    Proteína hipotética (WP273517200) 178  VRAITQQAWIADEDD-GHDQAFLAVAPVGGVNLVDVVGGNGLAWNYPAREDGVRVVGWPA  236
                                           V A+ Q  W+    +  HDQA L VAP+GG  LVDVVGGN +AW YP REDGVRV+GWPA
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 166  VTALAQPDWVNQCGNYSHDQAVLTVAPLGGRRLVDVVGGNAVAWGYPQREDGVRVIGWPA  225

    Proteína hipotética (WP273517200) 237  QAPYDGQSRQECSGATTVSQVTDPTDAQISCPLTGGASGGPWFLRMASADTGFVFAVTSR  296
                                           +APYDG+S Q+C+G+T  S   +  DA ++CPL GGASGGPWFL M SAD GF++AVTSR
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 226  EAPYDGESAQQCTGST--SAFPETGDAHLACPLNGGASGGPWFLTMTSADVGFIWAVTSR  283

    Proteína hipotética (WP273517200) 297  RPADGTPLLFAMPFDSSIETLLAAARSAAVPVSARVPARPGARPR--LRLVASAASVGFG  354
                                           R  +G P+L A P D +I TLLAA RS A   +        AR R  L + A  A  G G
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 284  RTTEGPPILLAWPLDRTILTLLAAVRSPAARAARPAQPAVSARGRGPLAVAAVPAVTGRG  343

    Proteína hipotética (WP273517200) 355  ESYQLVAETRRVRRIVLQVRTVPGAPWRRVARARV-HQGVTVFDQ-ALPPGTRWYRVRER  412
                                           + Y+L    R   ++V+QVR    A W R+   R+   GV    + A P G  W+R+++
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 344  QPYRLRLRARPGTKVVVQVRRSASARWARLGAVRIPASGVVELTRPATPVGPAWFRLKQ-  402

    Proteína hipotética (WP273517200) 413  GTRRHSKPVVVTVGACPLPLDRSPGVVSNTRCTSPV  448
                                             +R  K   V V ACPLP DRS  VV+ T CTSP
Peptidase tipo tripsina (WP215815756) 403  -GKRVGKKTKVVVRACPLPADRSGAVVAATGCTSPT  437
```

Figura 1 – Alinhamento entre sequencias de aminoácidos da proteína hipotética do presente estudo de Nocardioides e um domínio de peptidase tipo tripsina de *Pimelobacter* sp. (+) indica aminoácido quimicamente similar na posição entre as sequencias. (-) indica um gap.

Este estudo preliminar evidencia a presença de potenciais novas proteases e peptidases nos microrganismos da Amazônia, destacando a relevância dessa região como fonte promissora de enzimas de interesse biotecnológico. A identificação específica de uma protease relacionada à superfamília da Peptidase S1, com similaridade a enzimas conhecidas, enfatiza a importância desses microrganismos na busca por novas ferramentas biotecnológicas. Além das proteases, a prospecção em genomas e metagenomas depositados em bases de dados pode revelar outras hidrolases e enzimas valiosas para diversas aplicações industriais. É interessante realizar futuras investigações para sintetizar e avaliar experimentalmente essas proteases, especialmente aquelas associadas a proteínas hipotéticas, a fim de confirmar a atividade proteolítica/peptídica e explorar seu potencial uso. Essa pesquisa não apenas destaca a diversidade proteolítica na Amazônia, mas também enfatiza a importância da colaboração e compartilhamento de dados para avançar nossa compreensão e aplicação sustentável desses recursos.

REFERÊNCIAS

AKAÇIN, İ.; ERSOY, Ş.; DOLUCA, O.; GÜNGÖRMÜŞLER, M. **Comparing the significance of the utilization of next generation and third generation sequencing technologies in microbial metagenomics**. Microbiological Research, v. 264, p. 127154, nov. 2022.

BARRETT, A. J.; RAWLINGS, N. D.; O'BRIEN, E. A. **The MEROPS Database as a Protease Information System**. Journal of Structural Biology, v. 134, n. 2–3, p. 95–102, maio 2001.

BARRIUSO, J.; MARTÍNEZ, M. J. **In Silico Metagenomes Mining to Discover Novel Esterases with Industrial Application by Sequential Search Strategies**. Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 25, n. 5, p. 732–737, 28 maio 2015.

BAUMAN, K. D.; BUTLER, K. S.; MOORE, B. S.; CHEKAN, J. R. **Genome mining methods to discover bioactive natural products**. Natural Product Reports, v. 38, n. 11, p. 2100–2129, 2021.

BERGMANN, J. C.; COSTA, O. Y. A.; GLADDEN, J. M.; SINGER, S.; HEINS, R.; D'HAESELEER, P.; SIMMONS, B. A.; QUIRINO, B. F. **Discovery of two novel β-glucosidases from an Amazon soil metagenomic library**. FEMS Microbiology Letters, v. 351, n. 2, p. 147–155, fev. 2014.

BHATTACHARJEE, A.; SARMA, S.; SEN, T.; DEVI, M. V.; DEKA, B.; SINGH, A. K. **Genome mining to identify valuable secondary metabolites and their regulation in Actinobacteria from different niches**. Archives of Microbiology, v. 205, n. 4, p. 127, 21 abr. 2023.

CORNISH, K. A. S.; LANGE, J.; AEVARSSON, A.; POHL, E. **CPR-C4 is a highly conserved novel protease from the Candidate Phyla Radiation with remote structural homology to human vasohibins**. Journal of Biological Chemistry, v. 298, n. 5, p. 101919, maio 2022.

FICARRA, F. A.; SANTECCHIA, I.; LAGORIO, S. H.; ALARCÓN, S.; MAGNI, C.; ESPARIZ, M. **Genome mining of lipolytic exoenzymes from *Bacillus safensis* S9 and *Pseudomonas alcaliphila* ED1 isolated from a dairy wastewater lagoon**. Archives of Microbiology, v. 198, n. 9, p. 893–904, 7 nov. 2016.

GUAN, F.; HAN, Y.; YAN, K.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z.; WU, N.; TIAN, J. **Highly efficient production of chitooligosaccharides by enzymes mined directly from the marine metagenome**. Carbohydrate Polymers, v. 234, p. 115909, abr. 2020.

HANDELSMAN, J.; RONDON, M. R.; BRADY, S. F.; CLARDY, J.; GOODMAN, R. M. **Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products**. Chemistry & Biology, v. 5, n. 10, p. R245-9, out. 1998.

KUMAR, S.; KRISHNANI, K. K.; BHUSHAN, B.; BRAHMANE, M. P. **Metagenomics: Retrospect and Prospects in High Throughput Age**. Biotechnology Research International, v. 2015, p. 1–13, 17 nov. 2015.

MANDRO, J. A.; NAKAMURA, F. M.; GONTIJO, J. B.; TSAI, S. M.; VENTURINI, A. M. **Metagenome-Assembled Genomes from Amazonian Soil Microbial Consortia**. Microbiology Resource Announcements, v. 11, n. 11, 17 nov. 2022.

NIELSEN, H.; BRUNAK, S.; HEIJNE, G. VON. **Machine learning approaches for the prediction of signal peptides and other protein sorting signals**. Protein Engineering, Design and Selection, v. 12, n. 1, p. 3–9, jan. 1999.

PANDEY, M.; SINGHAL, B. **Metagenomics: adding new dimensions in bioeconomy**. Biomass Conversion and Biorefinery, v. 13, n. 9, p. 7461–7480, 19 jun. 2023.

PARKS, D. H.; RINKE, C.; CHUVOCHINA, M.; CHAUMEIL, P.-A.; WOODCROFT, B. J.; EVANS, P. N.; HUGENHOLTZ, P.; TYSON, G. W. **Recovery of nearly 8,000 metagenome-assembled genomes substantially expands the tree of life**. Nature microbiology, v. 2, n. 11, p. 1533–1542, nov. 2017.

PAYSAN-LAFOSSE, T. *et al.* **InterPro in 2022**. Nucleic Acids Research, v. 51, n. D1, p. D418–D427, 6 jan. 2023.

PEREIRA, J. O.; SOUZA, A. Q. L. DE; SOUZA, A. D. L. DE; CASTRO FRANÇA, S. DE; OLIVEIRA, L. A. DE. **Overview on Biodiversity, Chemistry, and Biotechnological Potential of Microorganisms from the Brazilian Amazon**. *Em*: Diversity and Benefits of Microorganisms from the Tropics. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 71–103.

VENTURINI, A. M.; GONTIJO, J. B.; MANDRO, J. A.; PAULA, F. S.; YOSHIURA, C. A.; FRANÇA, A. G. DA; TSAI, S. M. **Genome-resolved metagenomics reveals novel archaeal and bacterial genomes from Amazonian forest and pasture soils**. Microbial genomics, v. 8, n. 7, jul. 2022.

CAPÍTULO 3

PREVENÇÃO E CONTROLE DE *CANDIDA AURIS* EM SERVIÇOS DE SAÚDE NO BRASIL: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Data de aceite: 01/03/2024

Camila Fonseca Bezerra
Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, CE
http://lattes.cnpq.br/7310022515391599

Saulo Anderson Santana Pereira
Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, CE
http://lattes.cnpq.br/0188347326058214

Maria Clara Fonseca Bezerra
Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, CE
http://lattes.cnpq.br/9945959862573894

Vitória Queiroz Correia Feitosa
Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, CE
http://lattes.cnpq.br/2075430820352436

José Weverton Almeida-Bezerra
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/5570296179611652

Maria Flaviana Bezerra Morais-Braga
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/1557613482101211

Diego Silveira Siqueira
Sistema de Ensino Gaúcho, Porto Alegre, RS
http://lattes.cnpq.br/8943926770456460

Janaína Esmeraldo Rocha
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/4919818595808096

José Walber Gonçalves Castro
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/7507775878340196

Maraiza Gregorio de Oliveira
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, Crato, CE
http://lattes.cnpq.br/5531655755169344

Saulo Almeida Menezes
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Centro de Biotecnologia, Porto Alegre, RS
http://lattes.cnpq.br/7532932349272806

Luciene Ferreira de Lima
Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, Crato, CE
https://lattes.cnpq.br/8238587720435802

RESUMO:. *Candida auris* é uma levedura patogênica reemergente, capaz de causar infecções nosocomiais invasivas, possui um potencial de disseminação e multirresistência significativo. Ademais, possui uma alta taxa de mortalidade e é considerado um grave problema de saúde global. Foi detectada, pela primeira vez, em 2009, onde essa levedura se espalhou pelo mundo com presença em diversos países, em dezembro de 2020 foi isolada a primeira cepa de um paciente com COVID-19 no Brasil. O uso indiscriminado de agentes antifúngicos, como o fluconazol, pode ter sido o fator responsável pelo aumento da prevalência de infecção e colonização por espécies de *Candida* não *albicans*. Este estudo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre as evidências sobre as formas de prevenção e controle de *Candida auris* no Brasil. Trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa, realizada nas bases de dados: PUBMED, BVS, MEDLINE® e SCIELO, no espaço de tempo de 2020 a dezembro de 2023. Cruzaram-se os descritores em Saúde- DeCs: "*Candida auris*", "Brasil" e "Controle de Doenças Transmissíveis" com operador *booleano* AND. A amostra final foi composta por artigos que foram analisados criteriosamente para a elaboração da presente revisão. As pesquisas indicam que há uma intrínseca resistência aos principais fármacos antifúngicos, dentre eles a Anfotericina B. Os pacientes mais acometidos são os imunossuprimidos ou com patologias de base associadas. O meio principal de disseminação da levedura *C. auris* se dá por meio de compartilhamento e falha na desinfecção de termômetros digitais. Além disso há um potencial risco para a infecção se agravar para uma candidemia com uma taxa de mortalidade de 33,3%.
PALAVRAS-CHAVE: Candidíase, Multirresistência fúngica, Micologia, Brasil.

PREVENTION AND CONTROL OF CANDIDA AURIS IN HEALTH SERVICES IN BRAZIL: NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: *Candida auris* is a reemerging pathogenic yeast, capable of causing invasive nosocomial infections, has a potential for dissemination and significant multidrug resistance. Furthermore, it has a high mortality rate and is considered a serious global health problem. It was detected for the first time in 2009, where this yeast spread throughout the world with a presence in several countries. In December 2020, the first strain was isolated from a patient with COVID-19 in Brazil. The indiscriminate use of antifungal agents, such as fluconazole, may have been the factor responsible for the increased prevalence of infection and colonization by non-albicans *Candida* species. This study aims to review the scientific literature on the evidence on ways to prevent and control *Candida auris* in Brazil. This is a bibliographic study of the narrative literature review type with a qualitative approach, carried out in the databases: PUBMED, VHL, MEDLINE® and SCIELO, in the period of time from 2020 to December 2023. The descriptors in Health were crossed - DeCs: "*Candida auris*", "Brazil" and "Communicable Disease Control" with Boolean operator AND. The final sample consisted of 05 articles that were carefully analyzed to prepare this review. Research indicates that there is intrinsic resistance to the main antifungal drugs, including Amphotericin B. The most affected patients are those who are immunosuppressed or have associated underlying pathologies. The main means of spreading the yeast *C. auris* is through sharing and failure to disinfect digital thermometers. Furthermore, there is a potential risk for the infection to worsen into candidemia with a mortality rate of 33.3%.
KEYWORDS: Candidíase, Fungal multidrug resistance, Mycology, Brazil.

INTRODUÇÃO

Candida auris é um patógeno fúngico multirresistente que causa surtos de infecção significativos em todo o mundo, particularmente em ambientes nosocomiais. Desde seu primeiro isolamento no Japão em 2009, infecções por *C. auris* foram relatadas em mais de 45 países nas Américas, Europa, Oriente Médio, África e Extremo Oriente Asiático. Essas infecções humanas incluem candidemias, infecções no sistema renal, meningite, infecções em sítio operatório, abscessos cutâneos, miocardite e infecções ósseas em indivíduos suscetíveis (BANDARA; SAMARANAYAKE, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (2022) divulgou relatório identificando as principais ameaças fúngicas atuais, *Candida auris* consta em tal documento como um potencial risco. As características que são apontadas pela Organização está a alta taxa de mortalidade, dificuldades da identificação precisa e a multirresistência às classes antifúngicas existentes.

A capacidade de rápida disseminação e virulência relacionada a multirresistência às classes de antifúngicos conhecidos, a infecção por *C. auris* está associada a altas taxas de mortalidade, rápida disseminação intra-hospitalar e difícil identificação laboratorial (SEGALA et al., 2021). Além disso, uma das características microbiológicas favorecem essa resistência, é a capacidade de formação de biofilme e mutações no gene ERG11 e nos genes da bomba de efluxo (SARMA; UPADHIAY, 2017; CHOWDHARY et al., 2018).

Outro aspecto da infecção por *C. auris* é a mortalidade, que pode oscilar de 29% até 53%, algumas particularidades influenciam nesse parâmetro, como o tempo de internação do paciente, a sua condição de saúde e os mecanismos usados por esse paciente, como drenos, alimentação parenteral, acesso central e cateteres vesicais (OMS, 2022; ANTUNES et al., 2020). No aspecto pandêmico, pacientes com Covid-19 e internados em UTI, a infecção e a reinfecção *por Candida auris*, bem como a mortalidade foram potencializadas (ALFONSO-SANCHEZ et al., 2021).

Sob essa ótica, faz-se necessária a adoção de medidas de controle e prevenção da disseminação dessa espécie, visto que, os mecanismos adaptativos como: a resistência a múltiplos fármacos, erros de identificação com métodos tradicionais em laboratórios e veiculação da infecção associação aos cuidados de saúde agravam o quadro epidemiológico (DI PILATO et al., 2021).

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa. O estudo foi realizado nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), na *National Library of Medicine* (PubMed), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE®) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), o espaço temporal foi de 2020 a dezembro de 2023, que marca o ano do primeiro caso no Brasil até a presente data. A questão norteadora do estudo foi "Qual as medidas preventivas e de controle nos casos de infecção por *Candida auris* no Brasil?". Foram selecionados os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): "*Candida auris*", "Brasil" e "Controle de Doenças Transmissíveis", que foram cruzados com o operador booleano AND.

Critérios de inclusão e exclusão

Após a realização da busca com os descritores na BVS, foram encontrados um total de 20 artigos. Utilizou-se os filtros texto completo, publicados em todos os idiomas, resultando em um total de 8 artigos. Após a implementação dos critérios de exclusão artigos que não responderam à temática ou artigos duplicados obteve uma amostra final composta por 04 estudos.

Foram selecionados os estudos na PubMed, resultando em 91 artigos. Utilizou-se a aplicação dos filtros e obteve um resultado de 65. Após a implementação dos critérios de exclusão restaram 07 estudos, a amostra final foi composta por 01 artigo que foi analisado criteriosamente para a construção deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 01, mostra as informações sobre as pesquisas encontradas nas bases de dados, sobre a temática abordada. Cinco artigos foram elencados com base nos critérios metodológicos. Por ter sido um surto relativamente recente, não tivemos um número considerável de estudos publicados, sendo importante uma melhor investigação do número de casos.

Título/ doi/ Ano de publicação	Autores	Resultados
Pacientes colonizados por *Candida auris*: Terceiro e maior surto no Brasil e impacto da formação de biofilme. 10.3389/ fcimb.2023.1033707 (2023)	Camila Carvalho de Melo , Bruna Rodrigues de Sousa , Gisela Lara da Costa , Manoel Marques Evangelista Oliveira , Reginaldo Gonçalves de Lima-Neto.	Um total de 11 amostras de *C . auris* de nove pacientes foram identificadas entre o final de dezembro de 2021 e março de 2022. Duas amostras foram isoladas de urina e nove foram isoladas de esfregaços de vigilância axilares e inguinais. Nenhum caso esteve relacionado à infecção anterior por Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Todas as leveduras apresentaram alta capacidade de formação de biofilme.
Sequenciamento do Genoma Nanopore e Análise de Variantes da Cepa Suscetível de *Candida auris* L1537/2020, Salvador, Brasil. 10.1007/s11046-021-00593-7 (2021)	Auke W. de Jong, Elaine C. Francisco, João Nóbrega de Almeida Jr, Igor B. Brandão, Felicidade M. Pereira, Pedro H. Presta Dias, Magda M. de Miranda Costa, Regiane T. de Souza Jordão, Duong Vu, Arnaldo L. Colombo e Ferry Hagen	Descrevem a sequência do genoma da cepa suscetível de *C. auris* e realizaram as análises variantes da relação genética com cepas de outras localidades geográficas. O genoma encontrado tem 99,9% de semelhança com outras cepas do banco de dados mundial, no entanto alguns perfis e bandas genéticas foram divergentes relacionados às várias mutações relatadas com alguns genes que desempenham um papel na resistência antifúngica de *C. auris*. Dessa forma, mais estudos são necessários para investigar o impacto epidemiológico e biológico das diferenças fenotípicas e genotípicas em L1537/2020 versus suas variantes multirresistentes dentro do clado I.
Os termômetros digitais axilares levantaram um surto de *Candida auris* suscetível a múltiplos medicamentos entre pacientes com COVID-19 no Brasil. 10.1111/myc.13320 (2021)	João Nóbrega de Almeida Jr., Igor B. Brandão, Elaine C.Francisco, Sílvio Luís R. de Almeida, Patrícia de Oliveira Dias, Felicidade M. Pereira, Fábio Santos Ferreira, Thaísse Souza de Andrade, Magda M. de Miranda Costa, Regiane T. de Souza Jordão, Jacques F. Meis, Arnaldo L. Colombo	Dos 47 esfregaços corporais coletados, oito (n = 8/47, 17%) amostras das axilas foram positivas para *C. auris* . Entre as amostras coletadas de superfícies inanimadas, os termômetros digitais tiveram a maior taxa de culturas positivas (n = 8/47, 17%). Os testes de suscetibilidade antifúngica mostraram CIMs de 0,5 a 1 mg/L para Anfotericina B, 0,03 a 0,06 mg/L para Voriconazol, 2 a 4 mg/L para Fluconazol e 0,03 a 0,06 mg/L para Anidulafungina. A análise de microssatélites revelou que todos os *C . auris* pertencem ao clado do Sul da Ásia (Clade I) e possuem genótipos diferentes. Na análise multivariada, ter termômetro digital colonizado foi o único fator de risco independente associado à colonização de *C. auris*. Três episódios de C. auris ocorreu fungemia após a investigação, com mortalidade atribuível em 30 dias de 33,3%.

Emergência de *Candida auris* no Brasil em Unidade de Terapia Intensiva COVID-19. 10.3390/jof7030220 (2021)	João Nóbrega de Almeida Jr., Elaine C. Francisco, Ferry Hagen, Igor B. Brandão, Felicidade M. Pereira, Pedro H. Presta Dias, Magda M. de Miranda Costa, Regiane T. de Souza Jordão, Theun de Groot e Arnaldo L. Colombo	Os dois primeiros pacientes colonizados por *C. auris* estavam na mesma unidade de terapia intensiva com COVID-19. A tipagem de microssatélites revelou que as cepas são clonais e pertencem ao clado *C. auris* do sul da Ásia. As restrições de viagens durante a pandemia de COVID-19 e a ausência de histórico de viagens entre os pacientes colonizados levam à hipótese de que esta espécie foi introduzida vários meses antes do reconhecimento do primeiro caso e/ou surgiu localmente no litoral de Salvador.

Quadro 01 – Artigos selecionados nas bases de dados sobre *C. auris*

Fonte: Autores (2023)

Candida auris

Candida auris é um fungo multirresistente reemergente que pode ser de difícil identificação laboratorial. As células da *C. auris* apresentam morfologia microscópica nos formatos ovais e globosas, encontram-se organizados de forma individual, em pares ou agregados. Além disso, a *C. auris* tem a capacidade de formar biofilmes, que auxiliam a aderência em superfícies, o que torna essa levedura uma ameaça global à saúde pública.

A transmissão de *C. auris* é prevalente no ambiente hospitalar, sendo uma preocupação dos serviços de saúde em decorrência das altas taxas de letalidade e resistência a antifúngicos. Entretanto, os indivíduos infectados com *C. auris* eliminam células de levedura de sua pele constantemente, além do tecido cutâneo as células fúngicas podem ser encontradas nas grades dos leitos, camas, suporte de soro, pisos hospitalares e janelas, ocasionando a contaminação do ambiente hospitalar (CHOWDHARY; SHARMA, 2020).

A prevalência da infecção por *Candida auris* é em pacientes imunocomprometidos que se encontram internados na Unidade de Terapia Intensiva-UTI, que foram submetidos a procedimentos invasivos e geralmente apresentam patologias subjacentes. Entretanto, o alto potencial de risco de infecção por *C. auris* ocorre por conta da alta resistência a antifúngicos e aos métodos de desinfecção do ambiente.

O diagnóstico da *Candida auris* quando feito por meio de métodos bioquímicos tradicionais pode ser inconclusivo, visto que a C. auris pode ser facilmente confundida com outras espécies de leveduras, as análises específicas são feitas a partir do método MALDI-TOF que é um tipo de espectrometria de massas, que promove um resultado eficaz e rápido. Ademais, a cultura de triagem com swabs estéreis são eficazes no diagnóstico de *C. auris,* onde são coletadas amostras dos locais onde suspeita de colonização do fungo, esse método demanda um período maior para apresentar o resultado (JÚNIOR et al*.,* 2021).

Principais meios de transmissão de *C. auris*

As infecções invasivas por *Candida auris* em pacientes acometidos pela COVID-19 foram relatadas pela primeira vez logo após o surgimento do SARS-CoV-2, os pacientes apresentam imunossupressão em decorrência da fragilidade que o vírus causa no organismo, a desregulação imunológica associada ao uso prolongado de corticoesteroides, ventilação mecânica, acesso venoso central, cateteres urinários de demora, internação na Unidade de Terapia Intensiva-UTI por longos períodos e exposição antimicrobiana extensa, torna o indivíduo susceptível a infecções fúngicas (SEGALA et al., 2021).

Durante a pandemia por COVID-19, o alto número de pacientes infectados que necessitam de cuidados intensivos, o uso incorreto e prolongado de equipamentos de proteção individual (EPI) pelos profissionais de saúde e a falha durante a desinfecção do ambiente e dos materiais podem contribuir para a disseminação da *C. auris.* Nesse contexto, alguns estudos relatam a transmissão fúngica através do compartilhamento de termômetros digitais axilares, onde o uso em vários pacientes e a desinfecção inadequada facilita a propagação no ambiente hospitalar.

A transmissão nosocomial pode ser atribuída ao descumprimento das orientações para a troca correta dos EPI após o contato com cada paciente, o que pode acarretar na transmissão cruzada, como também em grave contaminação da UTI. Nessa perspectiva, a limitação de recursos para os serviços de saúde, associada com a sobrecarga de trabalho e superlotação dos leitos durante a pandemia impactou negativamente no controle de infecções, além disso, os testes bioquímicos disponíveis podem resultar em identificação errônea de *C. auris*, implicando diretamente no diagnóstico correto e no manejo clínico adequado (HOENIGL et al*.,* 2022).

As taxas de mortalidade de pacientes infectados com COVID-19 e *C. auris* são significativas, uma vez que a imunossupressão associada com o uso indiscriminado de antifúngicos e patologias subjacentes implica diretamente na eficácia terapêutica.

Resistência Medicamentosa

Aproximadamente nos últimos 20 anos a resistência à agentes antimicrobianos vêm crescendo de forma acelerada, devido a isso esta resistência antimicrobiana está se tornando bastante conhecida, principalmente como um problema de saúde global e está se tornando também uma ameaça iminente que está afetando a evolução econômica do mundo. (OMS, 2021).

O Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) foi o grande responsável pela pandemia, pandemia essa que foi um evento de alta complexidade e que paralisou as atividades e o sistema de saúde do mundo inteiro. O impacto referente a pandemia sobre a resistência antimicrobiana ainda é um evento que não se possui muito conhecimento sobre, porém existem indícios que mostram que as prescrições de antimicrobianos foram demasiadamente abalados (LANGFORD et al., 2021).

A *Candida auris* por sua vez é um fungo que possui elevada capacidade de se disseminar de forma extremamente rápida e além disso possui alta resistência a todos os medicamentos antimicóticos já existentes. (ADEME; GIRMA, 2020).

Segundo estudo realizado, a *C. auris* é responsável por ocasionar candidemia entre pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) com COVID-19 e a taxa de óbito desse grupo foi de 60%. Neste estudo foi constatado que quatro dos seis pacientes que foram a óbito manifestaram fungemia recorrente mesmo com a utilização do tratamento com equinocandina. Foram realizados testes de sensibilidade aos antifúngicos para os isolados de *C. auris* e foi possível notar uma resistência aos medicamentos como fluconazol, voriconazol anfotericina B e 5-flucitosina e nesse teste as taxas de resistência para cada medicamento foi de 100%, 30%, 40% e 60% respectivamente. O estudo mostrou também que a equinocandina foi sensível em todos os pacientes isolados. Três isolados foram resistentes aos seguintes antifúngicos, azólicos, anfotericina B e 5-flucitosina e quatro isolados foram resistentes aos azólicos + 5-flucitosina e azólicos + anfotericina B (CHOWDHARY et al., 2020).

No México ocorreu um surto de C. auris e o caso se iniciou a partir de um paciente que era positivo para COVID-19 e logo se alastrou para mais 12 pessoas que estavam com COVID-19 e internadas na UTI. Foi realizado o teste de sensibilidade aos antifúngicos e foi possível afirmar que todos que participaram do teste foram resistentes ao AMB, a resistência ao ANF e CAS ocorreu em apenas um isolado e o total de oito isolados foram resistentes ao FLU. Vale ressaltar que oito dos isolados demonstraram ser resistentes a no mínimo duas classes de antifúngicos (VILLANUEVA et al., 2021).

CONCLUSÕES

As pesquisas indicam que há uma intrínseca resistência aos principais fármacos antifúngicos, dentre eles a Anfotericina B. Os pacientes mais acometidos são os imunossuprimidos ou com patologias de base associadas. O meio principal de disseminação da levedura *C. auris* se dá por meio de compartilhamento e falha na desinfecção de termômetros digitais. Além disso há um potencial risco para a infecção se agravar para uma candidemia com uma taxa de mortalidade de 33,3%. Alguns estudos revelaram que ainda há uma ausência no uso de tecnologias corretas para a detecção da espécie *C. auris*, como o uso de tecnologias moleculares, como, por exemplo, o MALDI-TOF. Ressalta-se, portanto, a urgência da intervenção e a necessidade de um diagnóstico preciso para um tratamento adequado dos pacientes acometidos e a prevenção de novos mecanismos de resistência e a disseminação entre os pacientes.

REFERÊNCIAS

ADEME, M.; GIRMA, F. *Candida auris*: From multidrug resistance to pan-resistant strains. **Infection and drug resistance**, p. 1287-1294, 2020.

ALFONSO-SANCHEZ, J. L.; AGURTO-RAMIREZ, A.; CHONG-VALBUENA, M. A.; DE-JESÚS-MARÍA, I.; JULIÁN-PACHES, P.; LÓPEZ-CERRILLO, L.; MARTÍN-MORENO, J. M. The Influence of infection and colonization on outcomes in inpatients With COVID-19: are we forgetting something?. **Frontiers in public health**, v. 9, p. 747791, 2021.

ANTUNES, F.; VERÍSSIMO, C.; AYRES PEREIRA, Á.; SABINO, R. F. P. *Candida auris*: emergência recente de um fungo patogénico multirresistente. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 10, p. 680-684, 2020.

BANDARA, H. M. H. N.; SAMARANAYAKE, L. P. Emerging strategies for environmental decontamination of the nosocomial fungal pathogen Candida auris. **Journal of Medical Microbiology**, v. 71, n. 6, p. 001548, 2022.

CHOWDHARY, A.; PRAKASH, A.; SHARMA, C.; KORDALEWSKA, M.; KUMAR, A.; SARMA, S.; MEIS, J. F. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 4, p. 891-899, 2018.

CHOWDHARY, A.; SHARMA, A. The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 22, p. 175, 2020.

CHOWDHARY, A.; TARAI, B.; SINGH, A.; SHARMA, A.Multidrug-resistant Candida auris infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April–July 2020. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 11, p. 2694, 2020.

DI PILATO, V.; CODDA, G.; BALL, L.; GIACOBBE, D. R.; WILLISON, E.; MIKULSKA, M.; MARCHESE, A. Molecular epidemiological investigation of a nosocomial cluster of C. auris: evidence of recent emergence in Italy and ease of transmission during the COVID-19 pandemic. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 140, 2021.

HOENIGL, M.; SEIDEL, D.; SPRUTE, R.; CUNHA, C.; OLIVERIO, M.; GOLDMAN, G. H.; CARVALHO, A. COVID-19-associated fungal infections. **Nature microbiology**, v. 7, n. 8, p. 1127-1140, 2022.

JONG, A. W.; FRANCISCO, E. C.; ALMEIDA JR, J. N.; BRANDÃO, I. B.; PEREIRA, F. M.; DIAS, P. H. P.; HAGEN, F. Nanopore genome sequencing and variant analysis of the susceptible *Candida auris* strain L1537/2020, Salvador, Brazil. **Mycopathologia**, v. 186, n. 6, p. 883-887, 2021.

JÚNIOR, J. N. A; BRANDÃO, I. B.; FRANCISCO, E. C.; ALMEIDA, S. L. R.; OLIVEIRA DIAS, P.; PEREIRA, F. M.; GROOT, T. Axillary digital thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. **Mycoses**, v. 64, n. 9, p. 1062-1072, 2021.

JÚNIOR,, J. N. A.; FRANCISCO, E. C.; HAGEN, F.; BRANDÃO, I. B.; PEREIRA, F. M.; PRESTA DIAS, P. H.; COLOMBO, A. L.Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 intensive care unit. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, p. 220, 2021.

LANGFORD, B. J.; SOUCY, J. P.; LEUNG, V.; SO, M.; KWAN, A. T. H.; PORTNOFF, J. S.; DANEMAN, N. Antibiotic Resistance associated with the COVID-19 Pandemic: A Rapid Systematic Review. **medRxiv**, p. 2022.09. 01.22279488, 2022.

MELO, C. C.; SOUSA, B. R.; DA COSTA, G. L.; OLIVEIRA, M. M. E.; DE LIMA-NETO, R. G. Colonized patients by *Candida auris*: Third and largest outbreak in Brazil and impact of biofilm formation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1033707, 2023.

OMS. Lista de patógenos fúngicos prioritários da OMS para orientar a pesquisa, o desenvolvimento e as ações de saúde pública. **Organização Mundial da Saúde**. Genebra, 2022.

SARMA, S., UPADHYAY, S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. **Infection and drug resistance**, v.10, p. 155- 165, 2017.

SEGALA, F. V.; BAVARO, D. F.; DI GENNARO, F.; SALVATI, F.; MAROTTA, C.; SARACINO, A.; FANTONI, M. Impact of SARS-CoV-2 epidemic on antimicrobial resistance: a literature review. **Viruses**, v. 13, n. 11, p. 2110, 2021.

VILLANUEVA-LOZANO, H.; TREVIÑO-RANGEL, R. D. J.; GONZÁLEZ, G. M.; RAMÍREZ-ELIZONDO, M. T.; LARA-MEDRANO, R.; ALEMAN-BOCANEGRA, M. C.; MARTÍNEZ-RESÉNDEZ, M. F. Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 5, p. 813-816, 2021.

CAPÍTULO 4

PARÂMETROS IMUNO-HEMATOLÓGICOS E AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA NO MANEJO CLÍNICO E LABORATORIAL DE INFECÇÕES RELACIONADAS À SAÚDE (IRAS) EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)

Data de aceite: 01/03/2024

Edú Fraga de Souza
Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil
http://lattes.cnpqbr/0589839067495496

Matias Nunes Frizzo
Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil
http://lattes.cnpq.br/7486006018113492

RESUMO: As infecções relacionadas à saúde (IRAS) englobam manifestações clínicas que surgem até 72 horas após a admissão do paciente em unidades de saúde ou nas 72 horas anteriores à internação, especialmente ligadas a procedimentos terapêuticos e diagnósticos. Destaca-se que as IRAS representam as principais causas de mortalidade hospitalar, sendo influenciadas por fatores como a topografia da infecção, a condição prévia do paciente e o agente etiológico. Diversos fatores de risco, como o tempo de internação, procedimentos invasivos e imunocomprometimento, são identificados, sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). As UTIs, ambientes complexos, aumentam a suscetibilidade a infecções nosocomiais, requerendo um manejo terapêutico preciso para evitar a resistência antimicrobiana. Exames laboratoriais, como hemograma e proteína C reativa, desempenham papel crucial na avaliação clínica, sendo acessíveis e de baixo custo. Além disso, os parâmetros imuno-hematológicos, como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), são empregados na avaliação inflamatória, oferecendo benefícios práticos e custo acessível na pesquisa e no cuidado clínico de pacientes com IRAS. Neste sentido, destacamos a importância de monitorar as manifestações decorrentes das IRAS, considerando a complexidade do quadro. Adicionalmente, a inclusão de parâmetros específicos e/ou biomarcadores são essenciais para facilitar o diagnóstico ágil e preciso nos pacientes, proporcionando suporte crucial na tomada de decisões clínicas e no desenvolvimento de estratégias adequadas de manejo. Dessa forma, buscamos descrever a importância da identificação precoce dos microrganismos, assim como seu perfil de resistência, e os parâmetros imuno-hematológicos no manejo clínico e

laboratorial de pacientes com IRAS. Trata-se de uma revisão integrativa, sendo que para o levantamento dos artigos científicos, realizou-se uma busca nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (sciELO). Destacamos que a compreensão aprofundada da identificação bacteriana, perfil de resistência aos antimicrobianos e parâmetros imuno-hematológicos não apenas contribuem para a identificação eficiente das IRAS, mas também orienta a implementação de intervenções oportunas e eficazes no contexto do cuidado clínico, visando a melhoria substancial da qualidade assistencial. Essa compreensão torna-se crucial para avançar no entendimento e aprimoramento da abordagem clínica no prognóstico e desfecho dessas condições.
PALAVRAS-CHAVE: Infecções Relacionadas à Saúde. Biomarcadores. Prognóstico. Desfecho.

IMMUNO-HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND MICROBIOLOGICAL ASSESSMENT IN THE CLINICAL AND LABORATORY MANAGEMENT OF HEALTH RELATED INFECTIONS (HAI) IN AN INTENSIVE CARE UNIT (ICU)

ABSTRACT: Healthcare-associated infections (HAIs) encompass clinical manifestations that appear up to 72 hours after the patient's admission to healthcare facilities or in the 72 hours prior to hospitalization, especially linked to therapeutic and diagnostic procedures. It is noteworthy that HAIs represent the main causes of hospital mortality, being influenced by factors such as the topography of the infection, the patient's previous condition and the etiological agent. Several risk factors, such as length of stay, invasive procedures and immunocompromise, are identified, especially in Intensive Care Units (ICUs). ICUs, complex environments, increase susceptibility to nosocomial infections, requiring precise therapeutic management to avoid antimicrobial resistance. Laboratory tests, such as blood count and C-reactive protein, play a crucial role in clinical assessment, being accessible and low-cost. Furthermore, immunohematological parameters, such as the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), are used in inflammatory assessment, offering practical benefits and affordable costs in research and clinical care of patients with HAIs. In this sense, we highlight the importance of monitoring manifestations resulting from HAIs, considering the complexity of the situation. Additionally, the inclusion of specific parameters and/or biomarkers is essential to facilitate rapid and accurate diagnosis in patients, providing crucial support in clinical decision-making and the development of appropriate management strategies. Therefore, we seek to describe the importance of early identification of microorganisms, as well as their resistance profile, and immunohematological parameters in the clinical and laboratory management of patients with HAI. This is an integrative review, and to collect scientific articles, a search was carried out in the databases: PubMed and Scientific Electronic Library Online (sciELO). We highlight that an in-depth understanding of bacterial identification, antimicrobial resistance profile and immunohematological parameters not only contributes to the efficient identification of HAIs, but also guides the implementation of timely and effective interventions in the context of clinical care, aiming to substantially improve the quality of care. This understanding becomes crucial to advance the understanding and improvement of the clinical approach to the prognosis and outcome of these conditions.
KEYWORDS: Health-Related Infections. Biomarkers. Prognosis. Outcome.

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à saúde (IRAS) são descritas como qualquer manifestação clínica desenvolvida e/ou que se apresente durante o período de 72 horas da admissão do paciente à unidade de saúde. Além disso também podem ser consideradas IRAS aquelas que se manifestarem antes das 72 horas de internação, assim estando relacionadas a procedimentos terapêuticos, diagnósticos realizados neste período e internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (BRITO; NAUE, 2021). As infecções relacionadas à saúde (IRAS) estão presentes em todos os ambientes que prestam serviços à saúde e promovem um desequilíbrio entre a microbiota normal e os mecanismos de defesa, rotineiramente notados em pacientes gravemente enfermos. São consideradas como principais causas de mortalidade hospitalar, influenciadas principalmente pela topografia da infecção, doença de base do paciente e agente etiológico (PEREIRA *et al*., 2016).

As IRAS têm um caráter multifatorial, sendo correlacionadas diretamente a fatores intrínsecos e extrínsecos. Dentre os fatores intrínsecos destacam-se as condições do paciente, a gravidade da doença, os procedimentos invasivos (cateteres, sondas, ventilação mecânica), idade, diagnóstico e tempo de internação. Souza e Kerbauy (2015) ressaltam que as condições clínicas e comorbidades do paciente no período que se encontra hospitalizado, ficam entre potenciais fatores de risco para óbito, principalmente quando relacionadas a doenças crônicas, neoplasias e imunossupressão. Segundo Riiter *et al*. (2022) a taxa de pacientes colonizados com presença de comorbidade é 73%, destacando-se dentre elas hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), obesidade, doenças hormonais, hepatite B e diabetes mellitus (DM). Já Monteiro *et al*. 2020 descreveu que 66,7% dos pacientes colonizados apresentaram alguma doença coexistente.

Já em relação aos fatores extrínsecos salienta-se o ambiente no qual o paciente se encontra e fatores como a assistência prestada corroboram no desenvolvimento de IRAS. Neste contexto, as IRAS apresentam um impacto em todas as esferas dos serviços hospitalares, desde o impacto econômico e social, o aumentando no tempo de internação do paciente, com aumento significativo na mortalidade e consequentemente fortalecendo o crescimento de microrganismos multirresistentes (DE SOUSA *et al*., 2017).

Pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) estão predispostos a uma maior quantidade de procedimentos invasivos, cirurgias de grande complexidade, uso de uma grande quantidade de medicamentos imunossupressores, favorecendo assim o crescimento de microrganismos, colonização, infecção e multirresistência pelo mesmo. Estima-se que pacientes de UTI estão sujeitos a um risco 5 a 10 vezes maior de adquirir uma infecção dentre outros internados em outras unidades, ou seja, pode variar entre 18 a 54% neste ambiente e as taxas de mortalidade por IRAS podem chegar a 60% do total de óbitos nesta unidade (BATISTA *et al*., 2013), assim como as IRAS são as maiores causadoras de complicações em pacientes (ROCHA *et al*., 2010).

Dados epidemiológicos demonstram que países em desenvolvimento apresentam valores percentuais mais elevados de IRAS em relação aos países desenvolvidos, estima-se que a cada 100 pacientes, 7 pacientes em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão apresentar pelo menos uma IRAS (BRASIL, 2016). Segundo a OMS, as taxas de prevalência nestas variam de 5% a 19%, sendo a maior parte com dados superiores a 10%. No Brasil, a prevalência alcança 14%. Estima-se que no Brasil, segundo a OMS 30% dos pacientes internados em UTI serão afetados por IRAS e quanto maior o tempo de internação maior as chances de adquirir uma IRAS (World Health Organization, 2010). A partir de 2014, os serviços de saúde com UTIs com qualquer número de leitos passaram a ter que notificar obrigatoriamente os casos de infecções relacionadas à saúde (BRASIL, 2014).

Nas UTIS, dentre os medicamentos mais comumente utilizados, destacam-se os antimicrobianos, capazes não somente de afetar os pacientes, mas também o ambiente, interferindo, causando uma mudança total na ecologia microbiana do mesmo. Associado a antibioticoterapia, a resistência bacteriana se dá quando os microrganismos adquirem a capacidade de se multiplicar mesmo em níveis relativamente altos de antimicrobianos, causando assim uma grande dificuldade de tratamento com os medicamentos disponíveis no mercado (MURRAY, 2014). Neste sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS), destaca que a resistência bacteriana é um problema de saúde mundial, tornando-se uma ameaça para a assistência hospitalar e o controle de doenças infecciosas, dificultando assim o papel dos profissionais da saúde e da população científica, quando se trata do controle destes microrganismos multirresistentes (MONTEIRO *et al*., 2020).

A rápida e emergente disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos em ambiente hospitalar é um problema que vem crescendo de forma alarmante, sendo um fator crítico para os pacientes com IRAS, podendo inclusive ser um biomarcador preditivo do desfecho clínico (DYAR *et al*., 2015; FALAGAS *et al*., 2014; GUH *et al*., 2015; SANTOS *et al*., 2016). Além disso, a utilização excessiva de antibióticos contribuiu para a multirresistência, diminuindo as opções terapêuticas em ambiente hospitalar (GARCIA; COMARELLA, 2021).

Considerando a problemática envolvendo as IRAS e a resistência bacteriana, especialistas de diversos países, juntamente com o EDCD (*Epidemiology and Disease Control Division*) e CDC (*Centre for disease control*) criaram uma classificação, descrevendo o perfil de resistência das bactérias responsáveis pelas IRAS. As bactérias são classificadas como multidroga-resistentes (MDR), extensivamente resistente (XDR) e pandroga-resistente (PDR). As bactérias MDR são resistentes a um ou mais agente em três ou mais categorias de antimicrobianos, as XDR são resistência a um ou mais agente em todas as categorias de antimicrobianos, exceto em uma ou duas e por fim, as PDR apresentam resistência a todos os agentes antimicrobianos (MAGIORAKOS *et al*., 2012).

No Brasil, os Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), segundo a Nota Técnica GVIMS/GGTES Nº 01/2017 (REVISADA), propõe uma lista com os principais microrganismos *MDR* (“*Multidrug-resistant*”), sendo atualizada constantemente em reuniões do CCIRAS. Atualmente, a lista engloba as seguintes cepas bacterianas *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2017a).

Sabe-se que a identificação precoce dos microrganismos multirresistentes, tanto quanto o perfil de resistência, permite uma melhor escolha dos antibióticos utilizados para o tratamento das IRAS, auxiliando significativamente na melhora clínica (DOS SANTOS *et al.*, 2013). A investigação precoce e precisa dos microrganismos irá apresentar um impacto positivo para o desenvolvimento de estratégias de educação e promoção da saúde. Determinar os microrganismos agressores bem como seu perfil de resistência são também determinantes para avaliação dos serviços hospitalares, vigilância e educação das equipes de saúde (CORREA *et al.*, 2013).

Além disso, a identificação bacteriana e perfil de resistência, os parâmetros clínicos e laboratoriais como, imunológicos e hematológicos dos pacientes internados em UTI podem auxiliar como biomarcadores prognósticos e serem utilizados para nortear ações assertivas das equipes de saúde. Desse modo, contribuindo para um diagnóstico e tratamento mais rápido e eficaz, com desfechos favoráveis à alta hospitalar (SANTOS ZONTA *et al.*, 2020; SIGNORINI *et al.*, 2021; SOUZA; KERBAUY, 2015). A principal desvantagem da cultura tradicional é o tempo necessário para liberação dos resultados devido a todo o período de incubação, sendo necessário outros exames para auxiliar o profissional no direcionamento do tratamento. Dessa forma, o uso de outros parâmetros laboratoriais os quais podem ser complementares e de monitoramento dos pacientes, são imprescindíveis, como o hemograma (ANSARI-LARI *et al.*, 2003).

Dentre os parâmetros imuno hematológicos, a contagem de leucócitos e proteína c reativa (PCR) são utilizados como marcadores de inflamação e infecção e trazem importantes informações para a conduta do diagnóstico clínico (BURNATT *et al.*, 2017). Além disso, a contagem de leucócitos têm um baixo custo e fornece informações quali e quantitativas dos leucócitos, sendo útil para avaliar a evolução do processo infeccioso (ZAHOREC *et al.*, 2001). Recentemente, as relações leucocitárias têm demonstrado papel importante como biomarcadores de desfechos clínicos em neoplasias e doenças cardiovasculares, as quais possibilitam a avaliação de seu uso como biomarcadores de prognóstico e desfecho em doenças infecciosas.

Atualmente, novos parâmetros quantitativos têm sido utilizados para avaliar a extensão inflamatória juntamente ao hemograma, fazendo o uso de fórmulas como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócito (RPL) e relação monócito/linfócito (RML) as quais possuem benefícios práticos, baixo custo, acessibilidade e reprodutibilidade (FRATER *et al.*, 2020). A RNL tem sido considerada um marcador confiável em casos

de inflamação e infecção sistêmica e é estudada como preditor de infecção bacteriana (BERHANE *et al*., 2019). Nas doenças infecciosas, estudos demonstram boa acurácia da RNL como preditor de bacteremia (ZAHOREC *et al*., 2001; ZHANG *et al*., 2016).

Já a relação plaqueta/linfócito (RPL) é considerada um novo índice de inflamação, referindo-se ao nível de inflamação sistêmica, emergindo como um fator prognóstico associado a hospitalização prolongada, sugerindo que a alta RPL indica uma tempestade de citocinas devido à maior ativação plaquetária e ao prognóstico, potencial indicador inflamatório para diagnóstico de pneumonia (FLEURY, 2020; QU *et al*., 2020). Os monócitos são componentes essenciais do sistema imune inato, atuando assim ligado a resposta imune adaptativa via apresentação de antígenos aos linfócitos (DJORDJEVIC *et al*., 2018). Dados da literatura demonstram que pacientes críticos que apresentam valores aumentados de RNL e RPL e baixos de RML apresentam maior mortalidade (SARI *et al*., 2019; SHEN *et al*., 2019; DJORDJEVIC *et al*., 2018; RIZO-TÉLLEZ *et al*., 2020; GUILLIAMS *et al*., 2018).

A PCR (proteína C reativa) é utilizada para avaliar os processos inflamatórios, podendo também ser utilizada para investigar infecções bacterianas e a resposta terapêutica dos antibióticos (PIERRAKOS; VINCENT, 2010). Cabe ressaltar, que a falta de identificação bacteriana, assim como a utilização limitada de parâmetros imuno hematológicos contribui para um tratamento menos assertivo, maior tempo de internação e problemas de reinfecção (SIGNORINI *et al*., 2021; VALADAS *et al*., 2019). Neste sentido, a utilização do diagnóstico clínico e laboratorial precoce combinado com o uso de biomarcadores prognósticos é decisivo, não só na recuperação dos pacientes, no direcionamento clínico, assim como instrumento de vigilância para o ambiente hospitalar.

Dessa forma, buscamos descrever a importância da identificação precoce dos microrganismos, assim como seu perfil de resistência, e os parâmetros imuno-hematológicos no manejo clínico e laboratorial de pacientes com IRAS.

METODOLOGIA

Trata-se de um capítulo de revisão integrativa, o qual foi elaborado através do levantamento dos artigos científicos nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (sciELO). Os termos descritores utilizados para a busca de artigos foram *Health-Related Infections AND Biomarkers AND Prognosis AND Outcome.* Os artigos englobam de maneira geral ensaios clínicos, estudos observacionais e retrospectivos. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e artigos na íntegra que retratam, de forma atual, a temática referente à revisão. Na escolha de estudos, priorizou-se especialmente aqueles que foram publicados nos últimos 10 a 15 anos. A coleta foi realizada no período de agosto a dezembro de 2022, com o propósito de conduzir uma análise atualizada e pertinente da literatura existente. A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, e a síntese dos

dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão, buscando-se a originalidade das informações descritas no artigo.

INFECÇÕES RELACIONADAS À SAÚDE (IRAS)

Conceito

As Infecções Relacionadas à Saúde (IRAS) são aquelas adquiridas durante o processo de internação hospitalar, sendo reconhecidas como um evento adverso que coloca em risco a segurança do paciente, a qual se apresenta durante o período de 72 horas da admissão do paciente à unidade de saúde e/ou antes das 72 horas de internação quando relacionadas a procedimentos terapêuticos **(**BRITO; NAUE, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) todos os anos, centenas de milhões de pacientes são afetados pelas IRAs, em todo o mundo, sendo que estima-se que 14 em cada 100 pessoas hospitalizadas desenvolvem uma infecção. Cerca de 3,2 milhões de pacientes na União Europeia são acometidos por uma infecção, e 37.000 destes morrem (OMS, 2020).

Epidemiologia

A incidência de IRAS no cenário mundial também é heterogênea, uma vez que chega a ser 20 vezes maior em países subdesenvolvidos do que comparada a países desenvolvidos (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014). Estudos comparativos descrevem que as IRAS em países em desenvolvimento apresentam uma prevalência de 15,5%, o que corresponde a 1,18 episódios de infecção por paciente internado nos hospitais brasileiros, enquanto nos Estados Unidos e Europa a prevalência é de 7,1% e 4,5% respectivamente (DE SOUSA *et al*., 2016; CASSINI *et al*., 2016). Além disso, no Brasil, segundo a OMS (2010), as taxas de prevalência de IRAS variam de 5% a 19%, sendo a maior parte com dados superiores a 10%.

No contexto hospitalar, a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é o ambiente com maior susceptibilidade a adquirir as IRAS, uma vez que recebe os pacientes com maior instabilidade, que fazem uso de dispositivos invasivos por um maior espaço de tempo, carecendo de maior investigação e monitoramento (BRASIL, 2013; BRITO; NAUE, 2021). A UTI é considerada um ambiente de alta complexidade no meio hospitalar, que surgiu para oferecer suporte avançado de vida a pacientes críticos com vários níveis de comprometimento, sendo uma instalação especializada, desenvolvida para o monitoramento contínuo, estabilização e melhora do quadro clínico dos pacientes, que nela estão hospitalizados (FRANÇA *et al*., 2013; FERREIRA, 2017). Dados epidemiológicos demonstram que a busca por leitos de UTI, nos últimos anos, cresceu exponencialmente de forma significativa, agravando assim a demanda futura e evidenciando a escassez de leitos

nas UTIs. A aquisição de novas tecnologias, desenvolvimento de novos biomarcadores, reavaliação de processos, treinamentos tanto quanto à adequação estrutural das UTIs qualificam a assistência prestada, agilizam o monitoramento dos efeitos da terapia, o prognóstico os quais constituem em importantes fatores para a tomada de decisões, impactando diretamente na qualidade de saúde prestada na unidade de saúde (GIACOMINI *et al.*, 2015; DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

Fatores de Risco e Patogênese

Os fatores de risco associados as IRAS são designados frente ao tempo de internação acima de sete dias, o tempo de internação no pré-operatório, procedimentos invasivos, o estado nutricional do paciente, cirurgia de médio e grande porte, imunocomprometimento, patologias agudas ou crônicas, internação em UTI, idosos e fatores relacionados ao processo cirúrgico (BRASIL, 2013). Além disso, para que ocorram as infecções é necessária uma fonte contínua de microrganismos agressores, a qual pode ser um microrganismo e/ou um objeto inanimado, que forneça as condições adequadas para proliferação, multiplicação e sobrevivência, assim tendo como oportunidade a transmissão (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

As definições das infecções são estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que são classificadas de acordo com o sítio de infecção: cirúrgico, de corrente sanguínea, de trato urinário e respiratório (BRASIL, 2017b; DE SOUSA *et al.*, 2017).

Infecção de sítio cirúrgico (ISC): considerada infecção hospitalar se a cirurgia tiver ocorrido até 30 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas ou 90 dias no caso do uso de próteses. Podendo ser superficial, ou incisional profunda, ou ainda atingir órgão/cavidade. Os critérios para ISC: presença de secreção purulenta na infecção; cultura positiva de secreção ou tecido cirúrgico; febre, dor, edema ou hiperemia no local da incisão cirúrgica que obriguem o cirurgião a reoperar o paciente, deiscência espontânea, abscesso e diagnóstico de infecção pelo cirurgião (BRASIL, 2017b).

Infecções de corrente sanguínea (ICS): paciente com cateter sanguíneo central, com agente patogênico identificado em uma ou mais hemoculturas, sendo que não esteja relacionado a outro foco infeccioso; paciente maior de um ano de idade, com febre e/ou calafrio, e/ou hipotensão, associados a cultura positiva no sangue. Em pacientes com mais de 28 dias e menor de 1 ano de idade, também são considerados apneia e bradicardia (BRASIL, 2017b).

Infecção de trato respiratório (ITR): pneumonia definida clinicamente, pneumonia definida microbiologicamente, ou pneumonia em pacientes imunodeprimidos. A clínica é baseada na radiografia (dois exames persistentes), associada a um dos sintomas como febre, leucopenia ou alteração do nível de consciência, e pelo menos dois sinais como tosse, piora da troca gasosa, alteração na secreção à aspiração. A microbiológica associa esses sintomas (que podem estar em menor número), a crescimento de um patógeno em líquido

pleural. Em trato superior, o paciente pode apresentar laringite, faringite, epiglotite ou ainda sinusite; todos relacionando os sintomas com a presença de um agente microbiológico, considerando período de janela de infecção com o tempo de internação do paciente, para verificar se ele já estava com a infecção antes da internação (BRASIL, 2017b).

Infecções do Trato Urinário (ITU): infecção urinária após dois dias de internação (quando o paciente não apresentou evidências clínicas no momento da internação) ou relacionada à procedimento urológico, com sintomas e cultura positiva na urina. Infecção urinária relacionada à cateter vesical: febre ou dor supra púbica, associados ao crescimento microbiológico na urina no paciente com cateter vesical há mais de dois dias no momento do diagnóstico de infecção, ou que foi retirado há um dia antes do diagnóstico (BRASIL, 2017b).

Agentes Etiológicos

As infecções nosocomiais podem ser associadas a todos os tipos de infecção, porém 80% estão associadas a infecções do trato urinário, pneumonias, infecções de corrente sanguínea e sítio cirúrgico e relacionadas a procedimentos invasivos. Ademais, cerca de 70% destas infecções estão relacionadas a microrganismos resistentes a um ou mais antimicrobianos, o que denota pior prognóstico. Segundo a European *center for Disease Prevention and control* (ECDC), 1 a cada 20 pacientes são acometidos por infecções causadas por bactérias multirresistentes em UTIs (COELHO *et al.*, 2021).

As infecções nosocomiais de UTI são ocasionadas, principalmente, pelos seguintes patógenos multirresistentes: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina; bactérias do grupo CESP (*Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp e *Providencia* spp) produtoras de β-lactamase de espectro estendido (ESBL) e do gene AmpC; enterobactérias produtoras de ESBL; *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase; *Enterococcus* resistente à vancomicina; *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (WEINER-LASTINGER, 2020; COELHO *et al.*, 2021).

No Brasil, dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2017) demonstraram a incidência de IRAS em UTI adulto, pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) com 11,50%, seguida de infecções do trato urinário (ITUs) 4,70% por uso de cateter vesical de demora e Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial com 4,40%, o microrganismo com maior prevalência 77,7% foi o *Acinetobacter* spp. resistente aos carbapenêmicos, seguido por *Staphylococcus* coagulase negativo resistente à oxacilina 72,2% e 57,5% *S. aureus* resistente à oxacilina (BRASIL, 2017c).

Euzébio e colaboradores (2021), em estudo realizado no Hospital Universitário de Sergipe avaliando a prevalência de IRAS por trimestre nos anos de 2019 e 2020, apresentou 20% de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV), 9,62% de infecção de trato urinário associado ao uso de sonda vesical de demora (ITU-SVD) e 9,09% para infecção

primária da corrente sanguínea laboratorial associada a um cateter central (IPCSL-CVC). Para o ano de 2020 os resultados foram de PAV 32%, ITU-SVD 13,27% e IPCSL-CVC 7,12%. A *Pseudomonas aeruginosa* foi o microrganismo mais isolado, totalizando 38,46% dos casos, seguido de *Escherichia coli* com 26,92% das ocorrências, *Klebsiella pneumoniae* com 23,07% dos casos e Staphylococcus aureus com 11,53% dos casos. *Pseudomonas aeuruginosa* foi a mais prevalente em PAV e *Escherichia coli* em ITU (infecções do trato urinário).

Tratamento

As UTIs, setores fechados e de alta complexibilidade, recebem pacientes graves e cada vez mais susceptíveis a infecções nosocomiais, estas que submetem os pacientes a vários procedimentos invasivos e consequentemente a uma maior exposição a microrganismos causadores de infecções. Pacientes estes que recebem tratamento antimicrobiano de diferentes classes, cabe salientar o tratamento de sepse e suas complicações, além de ser utilizado como tratamento profilático na prevenção contra infecções. Em contra ponta entende-se que o tratamento com antibióticos é comum e que está fortemente ligada à terapia, aumentando a sobrevida e diminuindo a mortalidade por infecções hospitalares (ÁLVARO-ALONSO *et al*., 2016; MELO *et al*., 2019).

Diretamente ligada à identificação bacteriana, fator etiológico responsável pelas IRAS, o esquema terapêutico deve estar diretamente interligado a identificação do microrganismo, comumente utilizados em UTI, os antimicrobianos de amplo espectro, os quais tendenciosamente resultam em uma maior incidência de resistência bacteriana e consequentemente IRAS, a busca pelo antibiótico disponível mais eficaz, dose e tempo de tratamento deve ser fator determinante nesta unidade (EUZÉBIO *et al*., 2021).

O uso racional dos antibióticos nas UTIs é de extrema importância, sendo a resistência bacteriana um atual problema de saúde pública e a nível mundial, impossibilitando assim a disseminação exacerbada de bactérias resistentes, diminuindo o quadro de infecções, desperdício de medicamentos, disponibilizando um melhor tratamento ao paciente e restaurando a ordem hospitalar (SANTOS *et al*., 2016).

O uso indevido de antimicrobianos e a falta de programas eficazes de controle de infecções são frequentemente identificados como fatores determinantes na perpetuação desses acontecimentos. O foco dos profissionais que deliberam as equipes atuantes em UTI, deve estar centralizado na otimização do uso de antimicrobianos tanto quanto nas diretrizes de controle de infecção hospitalar nesta unidade. Considerando a resistência antimicrobiana como parte dos planos de tratamento de rotina, focando em uma atenção mais cuidadosa, usando uma abordagem multidisciplinar, à nível local da UTI, limitando o desenvolvimento e proliferação de infecções resistentes à antibióticos (DOERNBERG; CHAMBERS, 2017; LEGUELINEL-BLACHE *et al*., 2018; LI *et al*., 2017).

Para melhorar o padrão de uso dos antimicrobianos a Organização Mundial da Saúde, preconiza estratégias tanto administrativas quanto educacionais, incluindo treinamentos contínuos frente a equipe multiprofissional de saúde, diretrizes padrão de prática clínica e avaliação da utilização de drogas. A implementação na prática clínica visando a contenção de custos aumenta a segurança dos pacientes, diminuindo consequentemente as interações medicamentosas, efeitos adversos, prescrições desnecessárias de medicamentos, redução de custos, controle da resistência bacteriana impactando diretamente na promoção e cuidados de saúde frente ao paciente (VAZIN *et al*., 2018; KADOSAKI *et al*., 2012).

Importante salientar o surgimento da pandemia de COVID-19 neste contexto, o que tornou mais discrepante o uso de medicamentos, dentre eles os antimicrobianos, pela disseminação de notícias sem veracidade dentre a população, motivando a busca por medicamentos sem comprovação científica, o que pode de certa forma corroborar com o surgimento de doenças causadas por bactérias resistentes à antibióticos (EUZÉBIO *et al*., 2021).

RESISTÊNCIA BACTERIANA NAS IRAS

A Organização Mundial da Saúde (OMS), destaca que a resistência bacteriana é um problema de saúde mundial, tornando-se uma ameaça para a assistência hospitalar e o controle de doenças infecciosas, dificultando assim o papel dos profissionais da saúde e da população científica, quando se trata do controle destes microrganismos multirresistentes (MONTEIRO *et al*., 2020). A resistência bacteriana decorre da capacidade das bactérias em resistirem à ação dos antibióticos, quando alguma determinada patologia é tratada de forma incorreta, com qualquer antibiótico ou com o antibiótico incorreto para aquela patologia e/ou o quando o paciente faz o tratamento incompleto, ocorrendo assim a formação de bactérias resistentes e/ou multirresistentes. As bactérias podem adquirir genes, mutar e desenvolver mecanismos de resistência aos antibióticos, causando resistência ao mesmo, inativando sua ação, tornando o tratamento ineficaz (DE FREITAS SOUZA *et al*., 2022).

Os antimicrobianos têm origem natural, sintética ou semissintéticos, desenvolvidos para o tratamento e controle de bactérias nocivas e causadoras de infecções. Porém, com o passar dos anos e a utilização frequente desses medicamentos, as bactérias apresentam capacidade de desenvolver resistência a diferentes classes, trazendo à tona a multirresistência, consequentemente diminuindo as opções terapêuticas em ambiente hospitalar (GARCIA; COMARELLA, 2021). Neste sentido, a rápida e emergente disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos em ambiente hospitalar é um problema que vem crescendo de forma alarmante, sendo um fator crítico para os pacientes com IRAS, podendo inclusive ser um biomarcador preditivo do desfecho clínico (DYAR *et al*., 2015; FALAGAS *et al*., 2014; GUH *et al*., 2015; SANTOS *et al*., 2016).

Especialistas de diversos países, juntamente com o EDCD (*Epidemiology and Disease Control Division*) e CDC (*Centre for disease control*), com bases em dados criaram uma classificação, descrevendo assim o perfil de resistência das bactérias responsáveis pelas IRAS. As bactérias são classificadas por MAGIORAKOS *et al*., (2012) como:

- Multidroga-resistentes (MDR) - resistência a um ou mais agente em três ou mais categorias de antimicrobianos;

- Extensivamente resistente (XDR) - resistência a um ou mais agente em todas as categorias de antimicrobianos, exceto em uma ou duas;

- Pandroga-resistente (PDR) - resistência a todos os agentes antimicrobianos.

A adaptação do uso de antimicrobiano regular em UTI é crucial, pois o uso exacerbado e prescrições inadequadas podem desenvolver microrganismos multirresistentes, mutações em germes que colonizam a flora (PATEL *et al*., 2019; KHDOUR *et al*., 2018; JÚNIOR *et al*., 2019). Dessa forma, o sistema de seleção dos antimicrobianos prescritos pela equipe multidisciplinar é de suma importância, garantindo assim sua eficácia, racionalizando seu uso, corroborando assim como prevenção (DE WAELE *et al*., 2018). Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos podem se dar por diversas formas, mecanismos envolvendo adaptação, permitindo que resista aos efeitos nocivos ou até mesmo letais dos fármacos. A mesma pode ser de forma intrínseca ao microrganismo ou adquirida através do compartilhamento de genes, fornecendo assim a bactéria receptora mecanismos que conferem resistência (NOGUEIRA *et al*., 2016).

Dentre os mecanismos de resistência bacteriana em ambiente hospitalar destacam-se:

- *Bloqueio da entrada na célula bacteriana:* as bactérias gram-negativas são mais resistentes aos antibióticos por possuírem paredes celulares mais restritas, impedindo assim a absorção de moléculas por aberturas chamadas porinas. Alguns mutantes alteram esses canais impossibilitando assim que os antibióticos adentrem o espaço periplasmático (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; LÜLLMANN; MOHR; HEIN, 2017).

- *Destruição ou inativação enzimática da droga*: essa destruição afeta principalmente os antibióticos de origem natural, como penicilinas/cefalosporina, carbapenêmicos que compartilham uma estrutura, o anel β-lactâmico, que é alvo de enzimas β-lactamases que hidrolisam seletivamente essa estrutura (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

- *Alteração do sítio alvo:* neste mecanismo alterações no sítio alvo do antibiótico podem reduzir a ação do mesmo. Afetando assim a eficácia do fármaco, porém permite, mesmo que modificada, que atue em suas funções. Essas pequenas modificações podem ser suficientes para conferir resistência ao antimicrobiano (BLAIR *et al*., 2015).

- *Bomba de efluxo:* são proteínas na membrana plasmática das bactérias gram-negativas que agem como bombas que expelem todo o antibiótico do citoplasma para fora da célula, impedindo assim que consiga chegar à sua concentração ideal a nível celular (NIKAIDO; PAGÈS, 2012).

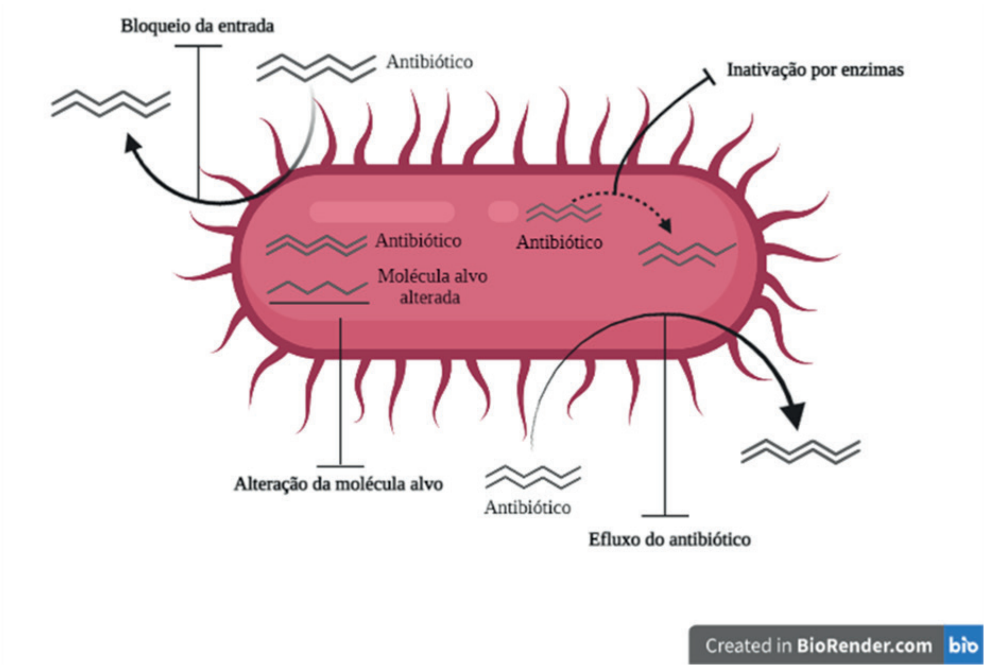


Figura 01: Principais mecanismos de resistência bacteriana.

Fonte: Adaptado de Tortora *et al.*, 2012.

Microrganismos *MDR* (*Multidrug-Resistant*)

No Brasil, os Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), segundo a Nota Técnica GVIMS/GGTES Nº 01/2017 (REVISADA), propõe uma lista com os principais microrganismos *MDR* (“*Multidrug-resistant*”), sendo atualizada constantemente em reuniões do CCIRAS. Atualmente, a lista engloba as seguintes cepas bacterianas *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2017a).

Na clínica, o condicionamento da atividade dos antibióticos repercute na estrutura morfológica da bactéria, tendo em vista a diferença entre as bactérias gram-positivas e gram-negativas. As gram-positivas possuem parede celular que consiste em muitas camadas de peptideoglicanos, formando uma estrutura espessa e rígida, enquanto as gram-negativas possuem uma camada mais complexa, constituídas por polissacarídeos, fosfolipídeos e lipoproteínas que ficam entre a membrana externa e o citoplasma da célula bacteriana (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; LEVISON, 2011).

Acinetobacters

Acinetobacters são cocobacilos gram-negativos, arredondados, estritamente aeróbicos e oxidase-negativos e sem motilidade, que acometem pacientes hospitalares sendo capazes de sobreviver tanto em superfícies úmidas, equipamento de ventilação mecânica, quanto em superfícies secas, como a pele humana (o que é incomum para bacilos gram-negativos). Causam infecções de corrente sanguínea, trato urinário, vias respiratórias e feridas, podendo ocasionar septicemia. Pacientes que estão recebendo antibioticoterapia de amplo espectro, sob ventilação mecânica e/ou recuperando-se de cirurgias têm elevado risco de serem acometidos por infecções causadas por *Acinetobacter*. Infecções como de ferida hospitalar e pulmonares em pacientes hospitalizados representam um problema significativo, uma vez que muitas destas infecções são causadas por cepas resistentes à maioria dos antibióticos, dentre eles os carbapenêmicos, acometendo principalmente pacientes com idade avançada, doença pulmonar crônica, imunossuprimidas e que fazem uso de sondas gástricas (DE ALMEIDA SCARCELLA *et al*., 2017; MURRAY, 2017).

O gênero compreende até 31 espécies, entre elas a espécie *Acinetobacter baumanni*, a qual pode se espalhar de forma epidêmica entre os pacientes hospitalizados. *Acinetobacters* atualmente apresenta-se resistentes a antibióticos como penicilinas, cefalosporinas de primeira e segunda geração, cloranfenicol e carbapenêmicos. Os carbapenêmicos ainda são os fármacos de escolha para o seu tratamento, porém a disseminação da multirresistência, coloca em risco a utilidade destes fármacos, é uma forma de tratamento é utilizar Ampicilina/Sulbactram como opção terapêutica contra cepas carbapenêmicos-resistentes. O mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos pode ocorrer devido à hidrólise por beta-lactamases, alterações nas proteínas de ligação impedindo assim sua ação e alterações no número de proteínas específicas, reduzindo assim sua permeabilidade da membrana exterior das células bacterianas aos antibióticos, manipulações genéticas (mutações, aquisição ou saída de um gene, regulação ou baixa regulação da expressão genética) e bombas de efluxo são estratégias diferentes adotadas pelo *Acinetobacter* para escapar da destruição dos antibióticos. O Imipenem era o fármaco mais potente no tratamento, apresentando 100% de eficiência contra *Acinetobacter*, porém o mesmo já apresenta cepas resistentes a este antibiótico, ameaçando assim o tratamento de infecções causadas por este gênero (DE ALMEIDA SCARCELLA *et al*., 2017; MARTÍNEZ-GUITIÁN *et al*., 2016).

Enterobacteriaceae

Os membros da família *Enterobacteriaceae* são bacilos gram-negativos, as bactérias dessa família são microrganismos ubiquitários, encontrados em todo o mundo no solo, na água e na vegetação, assim como fazem parte da microbiota normal do homem. Podem causar uma variedade de doenças nos seres humanos, incluindo cerca de um terço de todas as bacteremias, mais de 70% das infecções do trato urinário (ITU) e muitas infecções intestinais (MURRAY, 2017).

Os germes *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são proeminentes membros da microbiota normal dos seres humanos, podendo assim causar infecções oportunistas. A pneumonia causada pelas espécies de *Klebsiella* frequentemente envolve a destruição necrótica dos espaços alveolares pulmonares, a formação de cavidades e a produção de escarro com sangue. A *Klebsiella* também causa infecções das feridas e dos tecidos moles e infecções do trato urinário. Já a *E. coli* (gram-negativa) é o mais comum e mais importante membro do gênero *Escherichia*, estando associado a uma variedade de doenças, incluindo gastroenterite e infecções extraintestinais como infecções do trato urinário, meningites e sepse (MURRAY, 2017).

A *Enterobacter* é uma bactéria gram-negativa, anaeróbia facultativa, em forma de bastão, não produz esporos, pertencente à família *Enterobacteriaceae*. *Enterobacter aerogenes* e *E. cloacae* assumiram significância clínica como bactérias oportunistas, emergindo assim como patógenos nosocomiais de pacientes de terapia intensiva, especialmente para aqueles que estão sob ventilação mecânica e imunocomprometidos (MURRAY, 2017; MEZZATESTA *et al*., 2012).

A terapia com antibiótico para infecções causadas por enterobactérias deve ser orientada pelos resultados dos testes de suscetibilidade *in vitro* e pela experiência clínica. Enquanto *E. coli* é suscetível a muitos antibióticos, pode também se apresentar resistente a diversas classes terapêuticas. A produção de enzimas que inativam todas as penicilinas e as cefalosporinas (p.ex., β-lactamases de espectro alargado [ESBLs]) é agora generalizada em *E. coli e Klebsiella*. Além disso, o uso de carbapenemos (p.ex., imipenem, meropenem, ertapenem) já foi um pilar do tratamento, no entanto, a recente recuperação de bactérias produtoras de carbapenemase tem limitado a utilização empírica de carbapenemos e todos os outros antibióticos β-lactâmicos (MURRAY, 2017).

Suscetíveis à hidrólise por ESBLs e AmpCs (Células Apresentadoras de Antígenos), os carbapenêmicos apresentam-se com o espectro mais potente de atividade antibacteriana entre os β -lactâmicos, agindo contra a maioria das bactérias gram-negativas e gram-positivas e, tem como marcadores de resistência para as MβL (metalo-β-lactamases) às penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 4ª geração (cefotaxima, ceftazidima, cefepime), cefamicinas (cefoxitina, cefotetan) e carbapenêmicos (ertapenem, imipenem, doripenem e meropenem) (ANDRADE; DARINI, 2017). A opção de tratamento neste caso de última linha é a classe das polimixinas (polimixina B e polimixina E-colistina) (VAARA, 2019).

As carbapenamases KPC (*klebsiella pneumoniae* carbapenamase) que inativam todos os antibióticos β-lactâmicos, hidrolisando o anel β-lactâmico, consequentemente inativando-os e dentre eles estão os carbapenêmicos. A inativação do anel β-lactâmico é um dos principais mecanismos de resistência das bactérias gram-negativas, desativando a propriedade antibactericida da molécula. Sendo importante ressaltar que as β-lactâmases estão presentes nos plasmídeos e transposons, o que facilita o compartilhamento dessa resistência a outras bactérias (NOGUEIRA *et al*., 2016).

Os carbapenêmicos, dentre os β-lactâmicos são os mais eficazes contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, o que o torna um medicamento importante no tratamento contra microrganismos multirresistentes. São mais seguros quando comparados a fármacos de última escolha, como polimixinas e apresentam raros quadros de efeitos colaterais. Então, ao conferir resistência aos carbapenêmicos, torna-se assim um grande problema de saúde pública (MELETIS, 2016).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa, são encontradas por todo o ambiente hospitalar em reservatórios úmidos, pias, banheiros, espanadores de chão, equipamentos de fisioterapia respiratória e diálise, e até mesmo em soluções desinfetantes. São comumente encontrados na microbiota de pacientes hospitalizados e/ou imunodeprimidos. Por apresentar uma alta versatilidade nutricional e crescimento simples, *Pseudomonas* tem uma ampla disseminação ambiental, o qual apresenta inúmeros fatores estruturais, enzimas e toxinas que aumentam sua virulência, tornando-se assim mais resistentes aos antibióticos utilizados rotineiramente. Suas infecções são limitadas a pacientes que recebem antibioticoterapia de amplo espectro, o que acaba suprimindo a população bacteriana intestinal normal ou a pacientes com as defesas comprometidas (MURRAY, 2017).

Como opção de tratamento na prática clínica os carbapenêmicos são considerados opções de erradicação de infecções bacterianas graves causadas por bactérias resistentes às cefalosporinas e penicilinas. Todavia, a resistência aos carbapenêmicos têm sido observadas em espécies de não fermentadores, como *P. aeruginosa*. A resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer devido à baixa taxa de circulação de antibióticos através dos poros da membrana exterior para o interior da célula bacteriana, combinada assim com o rápido efluxo do antibiótico devido à regulação intrínseca de bombas de efluxo, além da transferência horizontal mediante aquisição de genes produtores de carbapenemases, sendo um mecanismo de elevada relevância, devido a exponencial diversidade dessas enzimas, particularmente as metalo-β-lactamases (MβL). Quando *Pseudomonas* é exposta a estímulos ambientais ou antibióticos específicos, como por exemplo, a formação de biofilme nos pulmões de pacientes com fibrose cística e/ou na superfície de cateteres, pode desencadear a expressão de genes reguladores bacterianos que permitem a expressão da resistência. Do mesmo modo, a exposição a alguns antibióticos β-lactâmicos (p.ex., ceftazidima) desencadeia a expressão do gene ampC em *Pseudomonas* que resulta na inativação de diversos antibióticos β-lactâmicos (FIGUEIREDO *et al*., 2021; BOGIEL *et al*., 2020; MURRAY, 2017).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, é encontrado na pele e na nasofaringe, sendo a disseminação da bactéria comum e responsável por muitas das infecções adquiridas no ambiente hospitalar. Os estafilococos são suscetíveis a temperatura alta, desinfetantes ou soluções antissépticas e podem sobreviver em superfícies secas por longos períodos. Os microrganismos podem ser transferidos para um indivíduo suscetível através do contato direto ou através do contato com fômites (p.ex., vestimentas e roupas de cama contaminadas). Quanto às manifestações clínicas podem causar infecções cutâneas, endocardite, pneumonia, empiema, osteomielite, artrite séptica (MURRAY, 2017).

O *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), produz uma proteína que se conecta à penicilina (PBP) anormal, intitulado PBP2a ou PBP2, a qual promove que a meticilina e os compostos penicilinas resistentes reduzam sua afinidade pelo local de ligação na bactéria (parede celular). Dessa forma, há uma redução na eficácia e resistência a todos os antibióticos β-lactâmicos como penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas (SISTI, 2017; NAZARI *et al*., 2015).

A vancomicina, passou a ser a alternativa terapêutica para o tratamento sistêmico de infecções por MRSA (FOSTER, 2019). Porém, com seu tratamento habitual com vancomicina, o MRSA desenvolveu resistência a vancomicina que provém de duas formas: A primeira forma VISA (*Staphylococcus aureus* de resistência intermediária à vancomicina) apresenta resistência a baixos níveis é observada em cepas que possuem parede celular mais espessa e desorganizada, na qual a vancomicina fixa-se na matriz da parede celular, sendo incapacitada de alcançar a membrana citoplasmática e inibir a síntese da parede celular. Já a segunda forma, a VRSA (*Staphylococcus aureus* de resistente à vancomicina) apresenta resistência a níveis elevados, a qual foi adquirida de enterococos resistentes à vancomicina, mediadas pelo gene óperon vanA. Esses microrganismos têm uma camada de peptidoglicano modificada, que não liga vancomicina (LEE *et al*., 2018; MURRAY, 2017; HOLMES *et al*., 2016).

Cabe destacar que a vancomicina é o agente de escolha para a terapia intravenosa, a qual possui como alternativas aceitáveis daptomicina, tigeciclina ou linezolida (LIU *et al*., 2011). O número limitado de antimicrobianos aprovados com atividade contra MRSA levou a uma forte demanda por novos agentes para combater essa resistência. As cefalosporinas de quinta geração, ceftarolina e ceftobiprole, foram os primeiros β-lactâmicos especificamente projetados para ter atividade contra MRSA (DAUNER *et al*., 2010).

Antibioticoterapia

O uso de antibióticos de amplo espectro diminui a mortalidade, porém seu uso prolongado e indiscriminado é um dos fatores principais para gerar a multirresistência bacteriana, principalmente em UTI. Assim estratégias para o uso racional de antibióticos devem ser utilizadas, como: evitar tratamento de colonização, descalonamento antimicrobiano reduzindo o espectro do antibiótico prescrito e seu custo com o tratamento, monitoramento de nível sérico dos antibióticos, duração adequada do tratamento e uso de marcadores biológicos (DA SILVA; JÚNIOR SILVA, 2015; PAIM; LORENZINI, 2014).

As autoridades em saúde, tendo em vista a resistência bacteriana, preocupam-se com o surgimento de uma era pós-antibiótico. Na qual o problema da humanidade contra os microrganismos não estará somente focado nas infecções hospitalares mais graves, mas sim em infecções mais comuns que antes eram tratáveis, mas que poderão levar à morte pela falta de medicamentos para o seu tratamento (RODRIGUES *et al*., 2018).

Neste sentido, inúmeras formas de melhorar as terapêuticas aplicadas, tanto no desenvolvimento quanto no melhor uso dos antibióticos estão em estudo. Um hospital da China estabeleceu um sistema denominado *Chief-Pharmacist System* (sistema do chefe farmacêutico), o qual permite um uso mais racional dos medicamentos além de permitir uma maior participação dos profissionais farmacêuticos no cuidado multidisciplinar, reduzindo gastos com medicação, promovendo o uso racional sem reduzir a qualidade clínica (MA *et al*., 2020).

O uso racional deve considerar as interações medicamentosas e eventos adversos aos medicamentos, os quais podem prolongar o tempo de internação, elevando assim os riscos à saúde do paciente hospitalizado (SANTOS, 2019). Tendo em vista que o agravamento da doença, aumenta o tempo de internação do paciente podem elevar os riscos de IRAS, o paciente pode ser submetido a novos procedimentos e encontra-se em um local, no qual está em contato direto com profissionais que fazem o cuidado não somente dele, mas sim de diversos pacientes (LOPES *et al*., 2020).

A resistência bacteriana é um problema de saúde pública atual e futuro, que resulta em milhões de mortes por ano. Antes da pandemia por COVID-19 estimou-se que a mortalidade poderia chegar a 10 milhões anualmente até 2050 (TRONCOSO, 2020). Em contra ponta a pandemia pode ter ocasionado um aceleramento no aumento do uso de antimicrobianos, o que pode resultar no aumento de mortes por resistência bacteriana (MAHONEY *et al*., 2021; O'TOOLE, 2021).

PARÂMETROS IMUNO HEMATOLÓGICOS

Em patologia clínica, na avaliação de quadros inflamatórios e/ou infecciosos, são realizados exames laboratoriais tais como, hemograma, exames de coagulação, exames bioquímicos e cultura de materiais biológicos para a correta identificação do microrganismo e antibioticoterapia. As culturas de microrganismos podem ser proeminentes de diversos sítios como urocultura, amostras respiratórias e secreções de abscessos com a finalidade de identificar o germe causador da infecção (RUSCHEL *et al.*, 2017). Além da identificação é necessário a avaliação do seu perfil de sensibilidade para a correta terapia antimicrobiana. No entanto, a principal desvantagem da cultura tradicional é o tempo necessário para liberação dos resultados devido a todo o período de incubação, sendo necessário outros exames para auxiliar o profissional no direcionamento do tratamento. Dessa forma, o uso de outros parâmetros laboratoriais os quais podem ser complementares e de monitoramento dos pacientes, são imprescindíveis, como o hemograma (ANSARI-LARI *et al.*, 2003).

As células sanguíneas têm origem a partir de uma célula progenitora na medula óssea por meio de um processo chamado hematopoese (CHAPMAN; ZHANG, 2022). Esse processo é controlado a fim de garantir uma produção equilibrada de hemácias, leucócitos e plaquetas e conservar as células tronco-hematopoiéticas autorrenováveis, porém quando expostas a estresse, como por exemplo em processos inflamatórios, a medula óssea perde esse equilíbrio (PASCUTTI *et al.*, 2016). Neste sentido, as alterações hematológicas englobam o desalinhamento de produção e consumo das células sanguíneas, podendo demonstrar alterações nas três séries de elementos celulares: hemácias (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e as plaquetas, produzidos na medula óssea vermelha. Alterações quantitativas e qualitativas podem ocorrer em todos os elementos celulares possibilitando uma interpretação não de diagnóstico, mas também de monitoramento e diagnóstico (GROTTO, 2009).

Em infecções bacterianas podem ser encontradas alterações hematológicas, desde quantitativas como a leucocitose, neutrofilia, desvio à esquerda, etc, como qualitativas a presença de granulações grosseiras, vacuolização citoplasmática, corpúsculo de Dohle e apoptose celular os quais podem informar acerca do diagnóstico, progressão e resposta ao tratamento em doenças inflamatórias e infecciosas (RAMOS; SOUZA, 2018). As infecções bacterianas estimulam a produção de neutrófilos, os mesmos são responsáveis pelo desenvolvimento e modulação da resposta de inflamações agudas. Estes apresentam-se como a primeira linha de defesa celular do sistema imune inato e estão em maior quantidade na circulação (SILVA, 2015).

A contagem absoluta de neutrófilos se eleva em infecções bacterianas, acarretando um aumento na contagem global de leucócitos, sendo um bom parâmetro para avaliação de produção e consumo celular. Os neutrófilos são o tipo leucocitário mais abundante e compõem a principal barreira do sistema imune inato contra microrganismos, sendo sua

produção e a maturação dos neutrófilos ocorre na medula óssea, a qual leva cerca de 14 dias. Em casos de aumento na produção e consumo celular, além das alterações quantitativas ocorre o aparecimento de células imaturas, aparecimento de desvio à esquerda granulações grosseiras, corpúsculo de Dohle e até mesmo neutrófilos apoptóticos de acordo com o tempo de gravidade da infecção (AMULIC *et al.*, 2012). Dessa forma, o aparecimento de granulócitos imaturos, (neutrófilos imaturos, principalmente), podem ser utilizados como importantes biomarcadores do indício de um processo infeccioso (MAENHOUT; MARCELIS, 2014).

As bactérias invasoras são reconhecidas pelas células do sistema imune inato liberando assim múltiplas citocinas, as quais em conjunto com a ativação de outros sistemas de defesa podem proceder em um quadro clínico conhecido como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (JOHANSSON *et al.*, 2011). A SRIS corresponde a um conjunto de respostas do organismo a determinado agente agressor, suas manifestações variam de acordo com a idade do indivíduo, estado imunológico, uso de medicações e comorbidades, e tem como sinais: febre (>38,3°C) ou hipotermia (12000/µL), leucopenia (< 4000/µL), contagem normal de leucócitos com mais de 10% de formas imaturas, taquicardia (>90 bpm), hipoxemia arterial, anormalidade na coagulação, variáveis hemodinâmicas e outras disfunções orgânicas (DELLINGER *et al.*, 2013). A SIRS, assim como a sepse são patologias importantes no âmbito hospitalar, sendo a precocidade do diagnóstico, assim como a identificação bacteriana e seu perfil de resistência pontos chave para o desfecho dos pacientes.

Após a entrada do microrganismo invasor, dentre as respostas celulares e teciduais ocorre a ativação de plaquetas e da coagulação, a qual contribui na defesa contra agentes infecciosos na tentativa de auxiliar na inativação dos agressores. As plaquetas são elementos celulares sanguíneos que possuem no seu citoplasma organelas como mitocôndrias, lisossomos e grânulos denominados corpúsculos densos e grânulos-α. Os grânulos-α atuam como uma vesícula secretora, contendo moléculas como peptídeos microbicidas, fatores de crescimento, moléculas de adesão e proteínas de coagulação, além de armazenar moléculas pró inflamatórias como citocinas, quimiocinas e interleucinas. Dentre as principais funções das plaquetas estão a proteção contra sangramentos e patógenos invasores. Em processos infecciosos, quando ocorre o reconhecimento do patógeno, mediado pelos receptores presentes em sua superfície, ocorre a ativação de plaquetas, liberando o conteúdo de seus grânulos, liberação de citocinas/quimiocinas e ativação do sistema imune. Além disso, as citocinas pró inflamatórias produzidas pelos pacientes, ativam a cascata de coagulação, gerando uma produção exacerbada de trombina, o qual atua também como agonista de plaquetas. As plaquetas ativadas interagem com leucócitos e células endoteliais, fornecendo uma superfície fosfolipídica para coagulação, e são consumidas por serem capturadas em uma malha de fibrina microvascular (DE STOPPELAAR *et al.*, 2014; SPETH *et al.*, 2013; SEMPLE *et al.*, 2011).

Neste sentido, em infecções bacterianas mais graves, assim como na sepse ocorre uma resposta pró coagulante descontrolada, podendo desencadear uma síndrome clínica como coagulação intravascular disseminada (CIVD), caracterizada por trombos microvasculares, elevação de D dimeros, trombocitopenia e hemorragia (DE STOPPELAAR *et al*., 2014; SCHOUNTEN *et al*., 2008). O excesso de trombina e depósito de fibrina exacerbam a inflamação e a isquemia, corroborando assim para a disfunção orgânica e agravamento do quadro clínico. Dessa forma, o processo inflamatório excessivo juntamente com ativação da coagulação e dano endotelial promovem a ativação das plaquetas, as quais podem ser estimuladas através de contato direto com patógenos (DE STOPPELAAR *et al*., 2014; SCHOUNTEN *et al*., 2008). Alterações quantitativas na contagem de plaquetas, assim como a avaliação qualitativa de seu tamanho (VPM) e coeficiente da variação do tamanho (PDW) podem ser importantes para biomarcadores para avaliação da progressão e desfecho de pacientes com infecções bacterianas.

Nos últimos anos, alguns biomarcadores de inflamação sistêmica, tornaram-se disponíveis para análise conjunta ao hemograma ou como parâmetros determinantes, inicialmente no modo de pesquisa. Dentre estes novos parâmetros estão a expressão de CD64 de neutrófilos, volume celular médio de neutrófilos e monócitos, fração imatura de granulócitos, índice delta de neutrófilos e a amplitude da variação de tamanho dos monócitos (MDW). Muitos destes marcadores podem ser úteis na identificação de pacientes com infecções graves, caracterizadas por um intenso estado inflamatório em todo o organismo, embora não existam estudos que comprovem sua eficácia atualmente (LIPPI; PLEBANI, 2020).

Além destes novos biomarcadores, ainda em modo de pesquisa, novos parâmetros quantitativos têm sido utilizados para avaliar a extensão inflamatória juntamente ao hemograma, como a relação de neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócito (RPL) e relação monócito/linfócito (RML) (FRATER *et al*., 2020).

Qin *et al*., (2020) relataram um aumento na RNL em pacientes com doença grave em comparação com aqueles com curso mais brando. A RNL se torna útil frente a resposta imune a vários agravos, ocasionando o aumento da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de linfócitos (DJORDJEVIC *et al*., 2018). Já a relação plaqueta/linfócito (RPL) é considerada um novo índice de inflamação, referindo-se ao nível de inflamação sistêmica, emergindo como um fator prognóstico associado a hospitalização prolongada, sugerindo que a alta RPL indica uma tempestade de citocinas devido à maior ativação plaquetária (FLEURY, 2020; QU *et al*., 2020). Os monócitos são componentes essenciais do sistema imune inato, atuando assim ligado a resposta imune adaptativa (imunidade gerada ao longo da vida, ativada após um contato inicial com diferentes agentes invasores) via apresentação de antígenos aos linfócitos (DJORDJEVIC *et al*., 2018). Dados da literatura demonstram que pacientes críticos que apresentam valores aumentados de RNL e RPL e baixos de RML apresentam maior mortalidade (SARI *et al*., 2019; SHEN *et al*., 2019; DJORDJEVIC *et al*., 2018; RIZO-TÉLLEZ *et al*., 2020; GUILLIAMS *et al*., 2018).

As alterações hematológicas revelam alterações sistêmicas, nos parâmetros observados da série vermelha, como a concentração de hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), contagem de eritrócitos (RBC), volume globular médio (VGM), hemoglobina globular média (HGM), concentração de hemoglobina globular média (CHGM) e red cell Width (RDW) (FAILACE; FERNANDES, 2015). Xavier *et al.*, (2022) descreveram que o hemograma desempenha um papel decisivo na avaliação do quadro anêmico e possibilita a observação de sinais indicativos patologias sanguíneas, como presença e grau de anisocitose, anisocromia, poiquilocitose (incluindo alterações morfológicas associadas aos processos imuno inflamatórios), inclusões eritrocitárias, policromasia, presença de eritroblastos os quais auxiliam na compreensão do quadro clínico. A identificação de alterações quali e quantitativas nos eritrócitos são importantes para avaliar a circulação e capacidade de perfusão sanguínea em pacientes hospitalizados, os quais podem ser importantes preditores de agravos quando associados com os parâmetros imunológicos e leucocitários.

Além da dos parâmetros celulares, a proteína C reativa (PCR), destaca-se como um exame laboratorial importante para avaliação da resposta inflamatória, sendo relacionada ao mais alto grau de lesão tecidual e infecções bacterianas (COLLARES; PAULINO, 2006). Dentre 80% a 85% dos pacientes com PCR acima de 100mg/L têm infecções bacterianas (GABAY; KUSHNER, 1999; ABLIJ; MEINDERS, 2002). A PCR é sintetizada pelos hepatócitos sob estímulo interleucina-6 (IL-6), normalmente níveis baixos são encontrados no sangue, porém quando surge algum processo inflamatório e/ou infeccioso há um aumento nas primeiras oito horas dos níveis séricos da PCR, podendo atingir até 300 mg/L em 48 horas (KOENIG; KHUSEUINOVA, 2007). É uma proteína de fase aguda e crônica, em pacientes internados em UTI que apresentam estado crítico e/ou situações como pós-operatório e alto índice de infecção aguda por: ventilação mecânica, aspiração por via aérea e cateter vascular central, sendo a repetição do exame recomendada a cada 24h (AGUIAR *et al.*, 2013). Tendo como função regular a extensão e intensidade da reação inflamatória, é um marcador bioquímico da inflamação e de fácil determinação da concentração sérica, o que contribui para a quantificação da PCR no monitoramento de infecções e inflamações (SOEKI; SATA, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da identificação bacteriana, perfil de resistência aos antimicrobianos e parâmetros imuno-hematológicos não só aprimoram a eficiência na detecção de infecções relacionadas à saúde (IRAS), mas também desempenham um papel fundamental na aplicação de intervenções oportunas e eficazes no âmbito do cuidado clínico. A aplicação destes parâmetros é de grande relevância para promover uma maior qualidade e assertividade assistencial, tornando-se um diferencial no avanço do entendimento e

aprimoramento da abordagem clínica no prognóstico e desfecho dessas condições. Ao integrar essa compreensão abrangente, os profissionais de saúde podem aperfeiçoar suas práticas, proporcionando cuidados mais efetivos e contribuindo para um cenário hospitalar mais seguro e eficiente.

REFERÊNCIAS

ABLIJ, Hans C.; MEINDERS, Arend E. C-reactive protein: history and revival. **European Journal of Internal Medicine**, v. 13, n. 7, p. 412-422, 2002.

AGUIAR, Francisco JB et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013.

ÁLVARO-ALONSO, Elena Alba et al. "International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy"; a SEFH new initiative; the role of the clinical pharmacist in the hospital antibiotic stewardship in Northern Ireland. **Farm Hosp**, v. 40, n. 4, p. 233-236, 2016.

AMULIC, Borko et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 459-489, 2012.

ANDRADE, Leonardo Neves; DARINI, Ana Lúcia Costa. Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse?. **Journal of Infection Control**, v. 6, n. 1, p. 16-25, 2017.

ANSARI-LARI, M. Ali; KICKLER, Thomas S.; BOROWITZ, Michael J. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100: relationship to infection and sepsis. **American journal of clinical pathology**, v. 120, n. 5, p. 795-799, 2003.

BATISTA, Odinéa Maria Amorim et al. Sensitivity of embryos related to the pneumonia associated with the ventilation mechanics. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 5, n. 6, p. 224-233, 2013.

BLAIR, Jessica et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature reviews microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.

BOGIEL, T.; PRAŻYŃSKA, M.; KWIECIŃSKA-PIRÓG, J.; MIKUCKA, A.; GOSPODAREK-KOMKOWSKA, E. Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Strains-Distribution of the Essential Enzymatic Virulence Factors Genes. **Antibióticos**, v. 10, n. 1, p. 8, dez, 2020.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 01/2017 (REVISADA). Brasília: ANVISA; 2017a.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção relacionada à Assistência à Saúde. 2º Ed, Brasília: ANVISA; 2017b.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de segurança do paciente e qualidade em Serviços de Saúde nº17: Avaliação dos indicadores nacionais de IRAS e Resistência microbiana, em 2017c. Disponível em: Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços deSaúde nº 17 — Português (Brasil) (www.gov.br). Acessado em: 07 de outubro de 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Brasília: Diário Oficial da União, 26 jul 2013.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020). Brasília: ANVISA; 2016.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vigilância e Monitoramento das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM) em serviços de saúde. Nota Técnica Nº 01, 2014.

BURNATT, Graciele et al. Analysis of the presence of FLT3 gene mutation and association with prognostic factors in adult and pediatric acute leukemia patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, 2017.

CASSINI, Alessandro et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. **PLoS medicine**, v. 13, n. 10, p. e1002150, 2016.

CHAPMAN, J.; ZHANG, Y. Histology, Hematopoiesis, StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534246/. Acessado em: 13 de outubro de 2022.

COELHO, Tércio Luiz Ferreira et al. Perfil bacteriano das infecções hospitalares de pacientes cirúrgicos em um hospital terciário. **HU Revista**, v. 47, p. 1-7, 2021.

COLLARES, Guilherme Birchal; PAULINO, Urquiza Helena Meira. Aplicações clínicas atuais da proteína C reativa. **Rev Med Minas Gerais**, v. 16, n. 4, p. 227-33, 2006.

CORREA, Luci et al. A hospital-based matched case–control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-8, 2013.

DA PENHA SILVA DE BRITO, Maria; NAUE, Carine Rosa. Demand for microbiological cultures and prevalence of microorganisms in a university hospital from the pernambuco state. **Revista de Pesquisa: Cuidado e Fundamental**, v. 13, n. 1, 2021.

DA SILVA, C.D.R.; JÚNIOR SILVA, M.; Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 3, p. 448- 453, 2015.

DAUNER, Daniel G.; NELSON, Robert E.; TAKETA, Donna C. Ceftobiprole: a novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 67, n. 12, p. 983-993, 2010.

DE ALBUQUERQUE, Jonatas Mendes; DA SILVA, Renata Flavia Abreu; DE SOUZA, Ruth Francisca Freitas. Perfil epidemiológico e seguimento após alta de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 3, 2017.

DE ALMEIDA SCARCELLA, Ana Carolina; DE ALMEIDA SCARCELLA, Ana Sílvia; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. Infecção relacionada à assistência à saúde associada a Acinetobacter baumannii: revisão de literatura. **RBAC**, v. 49, n. 1, p. 18-21, 2017.

DE FREITAS SOUZA, Jefferson; DIAS, Flavia Rodrigues; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 10, p. 281-293, 2022.

DE SOUSA, Alvaro Francisco Francisco Lopes; DE OLIVEIRA, Layze Braz; MOURA, Maria Eliete Batista. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares causadas por procedimentos invasivos em unidade de terapia intensiva. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 2, n. 1-2, p. 11-17, 2016.

DE SOUSA, Marcos André Siqueira et al. Infecções hospitalares relacionadas a procedimentos invasivos em unidades de terapia intensiva: revisão integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 3, 2017.

DE STOPPELAAR, Sacha F.; VAN'T VEER, Cornelis; VAN DER POLL, Tom. The role of platelets in sepsis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 112, n. 10, p. 666-677, 2014.

DE WAELE, Jan J. et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. **Intensive care medicine**, v. 44, n. 2, p. 189-196, 2018.

DELLINGER, R. Phillip et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive care medicine**, v. 39, n. 2, p. 165-228, 2013.

DJORDJEVIC, Dragan et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia?. **Mediators of inflammation**, v. 2018, 2018.

DOERNBERG, Sarah B & CHAMBERS, Henry F. Antimicrobial stewardship approaches in the intensive care unit. **Infectious Disease Clinics**, v. 31, n. 3, p. 513-534, 2017.

DOS SANTOS, Rodrigo Pires et al. Changes in hand hygiene compliance after a multimodal intervention and seasonality variation. **American journal of infection control**, v. 41, n. 11, p. 1012-1016, 2013.

DYAR, O. J.; PAGANI, L.; PULCINI, C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 1, p. 10-19, 2015.

EUZÉBIO, Diana Matos et al. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidade de Terapia Intensiva no período de 2019 a 2020. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e2101724926-e2101724926, 2021.

FAILACE, Renato; FERNANDES, Flavio. **Hemograma: Manual de Interpretação**, 6° edição. Editora Artmed, 2015.

FALAGAS, Matthew E. et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Emerging infectious diseases**, v. 20, n. 7, p. 1170, 2014.

FERREIRA, Jéssica Meurer. Incidência de infecção primária da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central e os cuidados de enfermagem na unidade de terapia intensiva do hospital regional Dr. Homero de Miranda Gomes. **Enfermagem-Pedra Branca**, 2017.

FIGUEREDO, Ana Catarina Fernandes et al. Pseudomonas aeruginosa: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 9661-9672, 2021.

FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.

FOSTER, Timothy J. Can β-lactam antibiotics be resurrected to combat MRSA? **Trends in microbiology**, v. 27, n. 1, p. 26-38, 2019.

FRANÇA, Caroline Dourado Marques; DE ALBUQUERQUE, Pablo Ribeiro; DA COSTA SANTOS, Andréa Carla Brandão. Perfil epidemiológico da unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. **Revista InterScientia**, v. 1, n. 2, 2013.

FRATER, John L. et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **Int J Lab Hematol**. V. 42, n. 1, p. 11– 18, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/ijlh.13229. Acessado em: 22 de outubro de 2022.

GABAY, Cem; KUSHNER, Irving. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England journal of medicine**, v. 340, n. 6, p. 448-454, 1999.

GARCIA, Josefa Vancleide Alves dos Santos; COMARELLA, Larissa. O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**. V. 10, n. 18, p. 78-87. 2021.

GIACOMINI, Matheus Gomes et al. Septic shock: a major cause of hospital death after intensive care unit discharge. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 27, p. 51-56, 2015.

GROTTO, Helena ZW. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 178-182, 2009.

GUH, Alice Y. et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. **Jama**, v. 314, n. 14, p. 1479-1487, 2015.

GUILLIAMS, Martin; MILDNER, Alexander; YONA, Simon. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. **Immunity**, v. 49, n. 4, p. 595-613, 2018.

HOLMES, Alison H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 176-187, 2016.

JOHANSSON, Daniel; SHANNON, Oonagh; RASMUSSEN, Magnus. Platelet and neutrophil responses to Gram positive pathogens in patients with bacteremic infection. **PloS one**, v. 6, n. 11, p. e26928, 2011.

JÚNIOR, Francisco Alves Lima et al. Perfil das prescrições de antibioticoterapia em uma unidade de terapia intensiva adulto de um hospital de referência cirúrgica no estado do maranhão. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 34, p. e1301-e1301, 2019.

KADOSAKI, Líria Leimy; SOUSA, SF de; BORGES, Jaqueline Cibene Moreira. Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. **Rev Bras Farm**, v. 93, n. 2, p. 128-35, 2012.

KHDOUR, Maher R. et al. Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 4, p. 708-715, 2018.

KOENIG, Wolfgang; KHUSEYINOVA, Natalie. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 27, n. 1, p. 15-26, 2007.

LEE, Andie S. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-23, 2018.

LEGUELINEL-BLACHE, Géraldine et al. Impact of quality bundle enforcement by a critical care pharmacist on patient outcome and costs. **Critical care medicine**, v. 46, n. 2, p. 199-207, 2018.

LEVISON, W.. **Microbiologia médica e imunologia**. Porto Alegre: Artmed 10ª ed. 2011.

LI, Zhongwang et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study. **American Journal of Infection Control**, v. 45, n. 9, p. 983-989, 2017.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1063-1069, 2020.

LIU, Catherine et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 3, p. e18-e55, 2011.

LOPES, A.C.C. et al. Fatores de risco para infecção por pseudomonas aeruginosa em relação à infecções hospitalares/Risk factors for pseudomonas aeruginosa infection in relation to hospital infections. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 2121-2130, 2020.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia: texto e atlas**. Porto Alegre: Artemed 7. ed. 2017.

MA, Z. et al. Impact of 'Chief-Pharmacist System'on drug expenditures and rational drug use. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, p. 167-173, 2020.

MAENHOUT, Thomas M.; MARCELIS, Ludo. Immature granulocyte count in peripheral blood by the Sysmex haematology XN series compared to microscopic differentiation. **Journal of clinical pathology**, v. 67, n. 7, p. 648-650, 2014.

MAGIORAKOS, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.

MAHONEY, A. R. et al. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. **iScience**, v. 24, n. 4, p. 102304, 2021.

MARTÍNEZ-GUITIÁN, Marta et al. Synergy between colistin and the signal peptidase inhibitor MD3 is dependent on the mechanism of colistin resistance in Acinetobacter baumannii. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 7, p. 4375-4379, 2016.

MELETIS, Georgios. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. **Therapeutic advances in infectious disease**, v. 3, n. 1, p. 15-21, 2016.

MELO, F. S. et al. Rational use of antimicrobials in the intensive care unit. **Rev enferm UFPE**, v. 13, n. 5, p. 1475-84, 2019.

MEZZATESTA, Maria Lina; GONA, Floriana; STEFANI, Stefania. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. **Future microbiology**, v. 7, n. 7, p. 887-902, 2012.

MONTEIRO, Roberta Farias dos Santos et al. O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. n. 53, p. e3597, 2020.

MURRAY, Patrick R et al. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 7ªed, 2014.

MURRAY, Patrick. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN 8 ed. 2017. E-book. ISBN 9788595151741. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151741/. Acessado em: 26 de setembro de 2022.

NAZARI, Mohammad Reza et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a systematic review. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 26, n. 1, p. 1-7, 2015.

NIKAIDO, Hiroshi; PAGÈS, Jean-Marie. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 2, p. 340-363, 2012.

NOGUEIRA, Hadison Santos et al. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista unimontes científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2016.

O'TOOLE, R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 12, p. 1772–1776, 2021.

OMS. Patient Safety Fact File. 2020. Disponível em: Patient safety (who.int) Acessado em: 12 de setembro de 2022.

PADOVEZE, Maria Clara; FORTALEZA, Carlos Magno Castelo Branco. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 48, p. 995-1001, 2014.

PAIM, R.S.P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. **Revista Cuidarte**, v. 5, n. 2, p. 757-764, 2014.

PASCUTTI, Maria Fernanda; ERKELENS, Martje N.; NOLTE, Martijn A. Impact of viral infections on hematopoiesis: from beneficial to detrimental effects on bone marrow output. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 364, 2016.

PATEL, Chandni N. et al. The effects of missed doses of antibiotics on hospitalized patient outcomes. **journal of surgical research**, v. 233, p. 276-283, 2019.

PEREIRA, FGF; CHAGAS, ANS; FREITAS, MMC; BARROS, LM; CAETANO, JA. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva. **Rev. Visa, em Debate, Vigilância sanitária**. debate 2016;4(1):70-77.

PIERRAKOS, Charalampos; VINCENT, Jean-Louis. Sepsis biomarkers: a review. Critical care, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2010.

QIN, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. V. 11, n. 3, p. 762-768, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248. Acessado em: 23 de outubro de 2022.

QU, Rong et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, 2020.

RAMOS, Anne Caroline Santos; SOUZA, Isana Carla Leal. Alterações Hematológicas em Pacientes com Infecções Bacterianas. **Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq**, n. 18, 2018.

Resolução nº **466**, de 12 de dezembro de **2012**. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF.

RITTER, Amanda Gabrieli et al. Colonização de pacientes críticos por bactérias Gram-negativas multirresistentes. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 3650-3666, 2022.

RIZO-TÉLLEZ, Salma A. et al. The neutrophil-to-monocyte ratio and lymphocyte-to-neutrophil ratio at admission predict in-hospital mortality in Mexican patients with severe SARS-CoV-2 infection (Covid-19). **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1560, 2020.

ROCHA, L. F.; LEME, N. A.; BRASILEIRO, M. E. A Atuação da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde na Unidade de Terapia Intensiva: O que fazer. **Rev. Eletr. Enf. Centro de Estudos de Enfermagem e Nutrição [internet]**, v. 1, n. 1, p. 1-16, 2010.

RODRIGUES, T.S. et al. Resistência bacteriana a antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: revisão integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 4, p. 1-17, 2018.

RUSCHEL, Denise Bisol; RODRIGUES, A. D.; FORMOLO, F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. **RBAC**, v. 49, n. 2, p. 158-63, 2017.

SANTOS ZONTA, Franciele do Nascimento et al. Colonização por ESKAPES e características clínicas de pacientes críticos**. Enfermería Global**. v. 19, n. 3, p. 214-54, 2020.

SANTOS, L.Q. USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS E NO AMBIENTE HOSPITALAR. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 15, n. 2, 2019.

SANTOS, RAMON GOMES et al. Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 1, 2016.

SARI, Rabia et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. **Turkish journal of medical sciences**, v. 49, n. 5, p. 1336-1349, 2019.

SCHOUTEN, Marcel et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. **Journal of leukocyte biology**, v. 83, n. 3, p. 536-545, 2008.

SEMPLE, John W.; ITALIANO, Joseph E.; FREEDMAN, John. Platelets and the immune continuum. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 4, p. 264-274, 2011.

SHEN, Yanfei; HUANG, Xinmei; ZHANG, Weimin. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. **BMJ open**, v. 9, n. 1, p. e022896, 2019.

SIGNORINI, Liana et al. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. **Critical care explorations**, v. 3, n. 6, 2021.

SILVA, Ítala Cristine. Neutrófilos: aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imunorregulatórias. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies**, v. 7, n. 1, 2015.

SISTI, Elisa. A relevância do Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) nas infecções hospitalares. **REVISTA INTERDISCIPLINAR DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO-RevInt**, v. 4, n. 1, 2017.

SOEKI, Takeshi; SATA, Masataka. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis. **International heart journal**, p. 15-346, 2016.

SOUZA, Ester Sena; KERBAUY, Giselena. Mortalidade e riscos associados a uma infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto & Contexto-Enfermagem**. v. 24, p. 220-8, 2015.

SPETH, Cornelia et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. **Future microbiology**, v. 8, n. 11, p. 1431-1451, 2013.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R., & CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed, 10ª ed., 2012.

TRONCOSO, Augusto Torres. ATUALIDADES EM RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 4, n. 1, 2020.

VAARA, M. Polymyxin derivatives that sensitize Gram-negative bacteria to other antibiotics. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 249, jan, 2019.

VALADAS, Jéssica et al. Correlação entre os resultados de proteína c-reativa e velocidade de hemossedimentação. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 17, n. 60, 2019.

VAZIN, Afsaneh et al. Clinical and economical impacts of guideline implementation by the pharmaceutical care unit for high cost medications in a referral teaching hospital. **BMC health services Research**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.

WEINER-LASTINGER, Lindsey M. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 1-18, 2020.

World Health Organization The Burden of Health Care-Associated Infection Worldwide: A Summary. Geneva (CHE): **World Health Organization**; 2010.

XAVIER, G. L. et al. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM HEMOGRAMAS DE PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S556, 2022.

ZAHOREC, R. et al. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. **Bratislavske lekarske listy**, v. 102, n. 1, p. 5-14, 2001.

JOSÉ WEVERTON ALMEIDA-BEZERRA: Graduado em Licenciatura plena em Ciências Biológicas pela Universidade Regional do Cariri - URCA (2017), Especialista em Microbiologia, pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante FAVENI (2020), Mestre (2020) e Doutor (2023) em Biologia Vegetal pela Universidade Federal do Pernambuco - UFPE na linha de Botânica Aplicada e Etnobotânica. Atualmente, Pesquisador bolsista de Pós-doutorado do Departamento de Química Biológica (PPQB), pela Universidade Regional do Cariri - URCA. Foi listado no ranking da *AD Scientific Index* (2024) como sendo um dos principais pesquisadores (25º lugar) da Universidade Regional do Cariri. Foi professor do curso de Ciências Biológicas da Universidade Regional do Cariri - URCA, Campus Missão Velha. Tendo sido responsável pelas disciplinas de Microbiologia, Parasitologia, TCC I, TCC II e Entomologia. Além disso, atuou como Docente do Núcleo de Ciências Biológicas do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva da URCA. É membro do grupo de pesquisadores do Laboratório de Micologia Aplicada do Cariri - LMAC e do Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular – LMBM, ambos da URCA. Tem experiência na investigação de atividades biológicas de produtos naturais e sintéticos frente a agentes etiológicos de doenças infecciosas e parasitárias. Além disso, é revisor *Ad hoc* de diversos periódicos, tais como Antibiotics-Basel (ISSN: 2079-6382; FI:5,222) e Applied Sciences (ISSN: 2076-3417; FI:2,835).

HENRIQUE DOUGLAS MELO COUTINHO: Possui graduação em Ciências Biológicas pela UFPB (1996), mestrado em Genética pela UFPB (2001) e Doutorado em Farmacologia pela UFPB (2008). Atualmente é Professor efetivo da Universidade Regional do Cariri (URCA). Tem experiência na área de Genética e Microbiologia, com ênfase em Genética Molecular e de Microorganismos, atuando principalmente nos seguintes temas: Análise molecular e mecanismos de resistência a antibióticos, Ecologia de microrganismos do solo e Avaliação da atividade antimicrobiana intrínseca ou associada de produtos naturais. Atualmente é: (I) Coodenador do Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular - LMBM/URCA (portaria N46/2012-GR); (II) Líder do Grupo de pesquisa em MICROBIOLOGIA APLICADA, cadastrado no CNPq; (III) Bolsista de Produtividade em Pesquisa - PQ2 em Biotecnologia (Processo 311991/2020-3); (IV) Professor orientador (Nível: Mestrado/Doutorado) e Coordenador do Programa de Pós - Graduação em Química Biológica/URCA; (V) Professor Colaborador (Nível: Mestrado) do Programa Profissional de Pós - Graduação de Ensino em Saúde/UNILEÂO; (VI) Professor orientador (Nível:Doutorado) da Rede Nordestina de Biotecnologia - RENORBIO/UECE. Nos últimos 4 anos, foi listado como um dos 2 pesquisadores mais influentes do mundo na área de Bioorganic and Medicinal Chemistry em ranking organizado pela Universidade de Stanford (USA). Em 2020, participou como avaliador do Prêmio CAPES de tese, referente à área de Ciências Biológicas II. Listado como um dos 10.000 cientistas mais influentes da América Latina e dos países do BRICS nas listas elaboradas pela AD Scientific Index 2021. Premiado com o BEST RESEARCHER AWARD pela VDGOOD PROFESSIONAL ASSOCIATION (Tamil Nadu - India). Membro associado da World Academy of Sciences (http://www.worldacademyofsciences.com)

ÍNDICE REMISSIVO

ÍNDICE REMISSIVO

R

S

T

V

X

MICRO BIOLOGIA AVANÇADA:

perspectivas atuais e futuras

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2024

MICRO BIOLOGIA AVANÇADA:

perspectivas atuais e futuras

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2024